

611.81 (043.2)
RAV
are
T
1/164

FACULTAD DE MEDICINA . UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

**EL AREA 5 DE LA CORTEZA PARIETAL:
ESTUDIO ANATOMICO DE UN AREA
ASOCIATIVA SOMESTESICA**

ESTRELLA RAUSELL TAMAYO

MADRID , MAYO 1986

Reg. F.M. 7.686

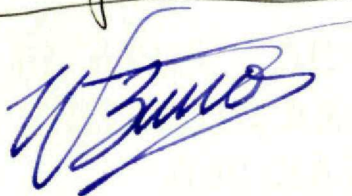
Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de Apto con laudem

Madrid, 1 de Julio 1886

C. Priu

A stylized, handwritten signature in blue ink, likely belonging to a member of the Tribunal.

Elio Juanes Arce

A handwritten signature in blue ink, corresponding to the name Elio Juanes Arce.A handwritten signature in blue ink, likely belonging to another member of the Tribunal.

CARLOS AVENDAÑO TRUEBA, Profesor Titular de Anatomía Humana, del Departamento de Morfología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICA: Que Dña. María Estrella RAUSELL TAMAYO ha realizado bajo mi dirección los trabajos correspondientes a la Tesis Doctoral titulada "EL AREA 5 DE LA CORTEZA PARIETAL: ESTUDIO ANATOMICO DE UN AREA ASOCIATIVA SOMESTESICA", que ha terminado con el mayor aprovechamiento.

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente en Madrid, a veintidos de Mayo de mil novecientos ochenta y seis.

Fdo.: Carlos Avendaño



A mis padres

A Rafa

A mis amigos

Desde que el Prof. Reinoso-Suárez me acogió en el Departamento de Morfología como alumna pregraduada he estado trabajando en Investigación básica bajo la dirección del Dr. Carlos Avendaño.

En todo este tiempo la enseñanza que he recibido ha sido continua. He sido entrenada en el manejo de variadas técnicas de laboratorio y en el planteamiento, el desarrollo y la resolución de problemas relevantes y de los continuos interrogantes que surgen en la investigación en este apasionante campo del sistema nervioso central. Pero sobre todo, he aprendido que trabajar en equipo en un ambiente de cordialidad y colaboración, bajo una sólida dirección, es absolutamente necesario para que el trabajo progrese, y éste es precisamente el ambiente que se encuentra en el Departamento de Morfología.

Vaya, pues, mi gratitud a todos y cada uno de las personas que directa o indirectamente han favorecido la conclusión de esta Tesis Doctoral:

Al Prof. F. Reinoso-Suárez por haberme incluido y tratado como a un miembro más del Departamento y por el interés constante que ha mostrado a lo largo de mi formación investigadora y docente.

Al Prof. C. Avendaño, quien ha guiado pacientemente mis pasos en la investigación y en la docencia, transmitiéndome su gran experiencia en cada momento sin escatimar el tiempo y dedicación que supone la enseñanza de un alumno post-graduado. Su facilidad para el entendimiento personal y su gran capacidad de ilusión por el trabajo han hecho posible que se cerrara esta importante etapa de mi formación y que se abran otras nuevas.

A los Profs. A. Llamas, J. L. Velayos y E. Martínez, de quienes en todo momento he recibido su apoyo, su enseñanza y su experiencia de investigadores y docentes.

A las Dras. C. Cavada, M. L. Rodrigo-Angulo e I. de Andrés, quienes siempre han acudido comprensivamente en mi auxilio ante mis numerosas dificultades, y de quienes he aprendido muchos de los detalles que completan el trabajo bien hecho.

Al **Prof. W. Buño y al Dr. C. Magariños**, quienes me han iniciado en el campo de la electrofisiología y han colaborado gustosamente en la elaboración de un trabajo en el que se combinan los campos electrofisiológico y neuroanatómico.

Al **Dr. A. Alonso**, cuya ayuda desinteresada y generosa y su colaboración han supuesto para mí un alivio en la fase final de la escritura de la Tesis Doctoral.

A las **Srtas. J. Hernandez-Claumarchirant, H. Fernandez-Lomana y M. T. Fernandez Yuste**, a quienes agradezco su valiosa colaboración en la preparación del material de laboratorio y del material gráfico, y a la **Srta. M. C. Moncada**, quien también ha contribuido con su ayuda de una forma u otra.

A los **Sres. A. García Sanz y B. García Sanz**, por el especial cuidado y atención que han prestado a los animales durante los periodos post-operatorios de los animales, y al **Sr. A. Albertos**, por su colaboración en la reprografía.

Y..... en fín, a todos mis **compañeros y colegas** que siempre han tenido palabras de aliento, tan necesarias en los momentos de desánimo.

Por último quiero expresar mi gratitud al **Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social** por haberme otorgado una Beca de Iniciación a la Investigación en España y a la **Comisión de Obras Sociales de la Caja de Ahorros y Monte de Piedad de Madrid** por haberme concedido una Ayuda para la realización de Tesis Doctorales, auxilio indiscutible para el desembolso económico que suponen las etapas finales de la elaboración de una Tesis Doctoral.

" There is little doubt that many concepts which are at present accepted and in general use will in the future have to be considerably modified or even abandoned. The speed with which new information is forthcoming makes it more important than it was some decades ago to keep incessantly in mind the provisional tenability of current concepts...."

A. Brodal, 1981

INDICE

- INTRODUCCION
- OBJETIVOS
- MATERIAL Y METODOS

I * CASUISTICA

II * METODOS

1.- METODOS DE ANALISIS DE ESTRUCTURA DEL AREA 5.

1.1.- TECNICAS QUE APORTAN DATOS MORFOLOGICOS.

1.1.1.- Citoarquitectura.

1.1.2.- Fibroarquitectura.

1.2.- TECNICAS QUE APORTAN DATOS SOBRE ALGUNAS ACTIVIDADES ENZIMATICAS.

1.2.1.- Acetil-colinesterasa (AChE).

1.2.2.- Citocromo-oxidasa (CyO).

2.- METODOS DE ANALISIS DE CONECTIVIDAD DEL AREA 5.

2.1.- TECNICAS QUE PERMITEN DETERMINAR CONEXIONES AFERENTES (Transporte axonal retrógrado).

2.1.1.- Transporte axonal retrógrado de HRP.

2.1.2.- Transporte retrógrado de flurocromos.

2.2.- TECNICAS QUE PERMITEN DETERMINAR CONEXIONES EFERENTES (Transporte axonal anterógrado)

2.2.1.- Transporte axonal anterógrado de aminoácidos tritiados (^3H aa).

2.2.2.- Transporte axonal anterógrado de la lectina de Phaseolus Vulgaris. Inmunohistoquímica.

2.3.- TECNICAS QUE PERMITEN DETERMINAR CONEXIONES AFERENTES Y EFERENTES.

3.- METODOS DE ADMINISTRACION DEL TRAZADOR.

4.- ESTUDIO DEL MATERIAL HISTOLOGICO.

5.- METODOS DE ANALISIS DE ACTIVIDAD ELECTRICA DEL AREA 5.

• RESULTADOS

1.- ESTRUCTURA DEL AREA 5.

1.1.- ESTRUCTURA MORFOLOGICA: CITOARQUITECTURA Y
MIELOARQUITECTURA.

1.1.1.- Citoarquitectura.

1.1.2.- Mieloarquitectura.

1.2.- ACTIVIDAD ENZIMATICA.

1.2.1.- Actividad en AChE.

1.2.2.- Actividad en CyO.

2.- ALGUNAS PROPIEDADES ELECTROFISIOLOGICAS DEL AREA 5.

3.- CONECTIVIDAD DEL AREA 5.

3.1.- CONEXIONES AFERENTES TALAMICAS.

3.1.1.- Organización topográfica global de las
conexiones talamo-corticales del área 5.

3.1.2.- Organización topográfica horizontal o
tangencial de las conexiones talamo-
corticales del área 5.

a.- Complejo ventral anterior-ventral
lateral (VA-VL).

b.- Complejo lateral posterior-pulvinar
(LP-Pu).

- c.- Complejo posterior (Po).
- d.- Núcleos intralaminares.
- e.- Núcleo lateral dorsal (LD).
- f.- Núcleo ventral posterior (VP)

3.1.3.- Dispersión y restricción de las proyecciones talamo-corticales al área 5.

3.1.4.- Organización radial o vertical (laminar) de las proyecciones talámicas al área

3.2.- CONEXIONES SUBCORTICALES NO TALAMICAS AL AREA 5.

3.3.- CONEXIONES AFERENTES CORTICALES AL AREA 5.

3.3.1.- Organización global.

3.3.2.- Organización somatotópica.

• DISCUSION

1.- CITOARQUITECTURA Y ACTIVIDAD ENZIMATICA DEL AREA 5.

2.- CONEXIONES AFERENTES TALAMICAS AL AREA 5.

2.1.- ORGANIZACION GLOBAL.

2.2.- CONEXIONES DESDE VA-VL.

2.3.- CONEXIONES DESDE Po.

2.4.- CONEXIONES DESDE LP-Pu.

2.5.- CONEXIONES DESDE LOS NUCLEOS INTRALAMINARES.

2.6.- CONEXIONES DESDE LD.

2.7.- PATRON LAMINAR DE LAS CONEXIONES AFERENTES TALAMICAS AL AREA 5.

3.- CONEXIONES AFERENTES CORTICO-CORTICALES AL AREA 5.

4.- CONSIDERACIONES FUNCIONALES.

- CONCLUSIONES
- BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

El área 5 se puede definir como una banda estrecha de corteza homotípica, orientada medio-lateralmente, que forma la parte más rostral de la corteza asociativa parietal posterior (CAPP). Topográficamente, ocupa las porciones del gyrus lateralis (GL) y del gyrus suprasilvius (GSs), así como la corteza que se sitúa alrededor del surco ansatus (SAns).

Brodmann²⁰ identificó en la CAPP tres subdivisiones principales en el cerebro del kinkajú (Potus Flavus): las áreas 5, 7, y 51. Posteriormente, Vogt y Vogt¹⁷ subdividieron las áreas 5 y 7 en 5a, 5b, 7a y 7b en el Cercopithecus. En el gato, Winkler y Potter¹⁷³ y Gurewitsch y Chatschaturian⁵² realizaron un mapeo de las áreas corticales siguiendo el sistema de Brodmann²⁰. Más recientemente, Hassler y Muhs-Clement⁵³ subdividieron la CAPP en el gato en las áreas 5a, 5b, y 7, basandose en criterios de citoarquitectura. Sus descripciones se han aceptado posteriormente, y son ampliamente utilizadas.

En general, las diferencias citoarquitectónicas en la neocorteza llevar implícitas diferencias funcionales. Las diferencias más groseras separan, como es clásicamente conocido, las cortezas homotípicas o asociativas de las cortezas heterotípicas. Dentro de estas últimas, y como especializaciones de ellas, se distinguen las cortezas granulares o sensoriales y las cortezas agranulares o motoras. Las cortezas granulares se diferencian según la modalidad sensorial que reciben. En el sistema sensorial somestésico existen múltiples submodalidades sensoriales que no se corresponden estrictamente con áreas citoarquitectónicas específicas para cada una, sino que cada submodalidad somestésica está representada de forma múltiple en áreas o subáreas corticales de citoarquitectura diferente. También sucede el fenómeno inverso: regiones citoarquitectónicamente homogéneas contienen representaciones

solapadas de varias submodalidades. En la corteza somestésica se incluye un conjunto de áreas -3a, 3b, 1, y 2- que reciben la información más "pura" y precisa de las submodalidades propioceptiva y exteroceptiva. Se puede decir, entonces, que en estas áreas, que se denominan "primarias", existe una "somatotopia" o "representación somatotópica" completa y detallada para esas submodalidades somestésicas.

Las áreas somestésicas primarias, SI, están rodeadas de regiones corticales de estructura homotípica en las que las submodalidades sensoriales también están representadas, pero con una somatotopia menos precisa. En ellas pueden confluír, además, aferencias de otras modalidades como la visual o la auditiva. A estas regiones se les llama áreas asociativas somestésicas. El área somatosensorial secundaria, SII, es una de estas regiones, que ocupa la parte anterior del gyrus ectosilvius anterior (GEcsa). Las áreas asociativas somestésicas reciben, además, aferencias de áreas asociativas corticales de integración polimodal más complejas que, a su vez, las rodean. Estas no reciben información de la periferia, sino de otras áreas corticales y así mismo de estructuras subcorticales que tampoco reciben información periférica, como algunos núcleos del tálamo.

Los datos que se conocen de la CAPP señalan en ella una parte anterior, el área 5, cuyas características la sitúan dentro de la corteza asociativa somestésica, y una parte posterior, el área 7, más vinculada a las cortezas asociativas complejas.

La relación del área 5 con el sistema somestésico se conoce desde antiguo. Se sabía que la estimulación eléctrica de la corteza parietal en el hombre producía parestesias generalizadas. Electrofisiólogos ya clásicos, como Woolsey¹⁷³ y otros^{174, 175}, detectaron un foco de proyección somestésico periférico en la región que, topográficamente, podría corresponder al área 5 en

gatos y en monos. Aunque la existencia de una representación somatotópica en esta región fué cuestionada en un principio^{173, 98, 99}, observaciones electrofisiológicas posteriores la confirmaron^{1, 33, 97, 122}. Desde entonces, esta región fué denominada tercera área somatosensorial o SIII, y se le atribuyó el carácter de "corteza asociativa somestésica", dado que los datos obtenidos con potenciales evocados indicaban que el área somestésica primaria proyectaba sobre ella^{1, 33, 97, 122}.

Además, también se implicó a esta región en el sistema motor; en experimentos en los que se estimulaba la CAPP en el mono, se producían respuestas motoras del lado contralateral del cuerpo, e incluso se sugirió que ésta era un área "motora suplementaria"¹⁴⁹. Ciertamente, experimentos más recientes^{38, 86, 112} han demostrado que la CAPP juega un papel importante en la percepción de la situación espacial del cuerpo en el área extrapersonal inmediata, y en la ejecución de ciertos movimientos de proyección de las extremidades anteriores hacia, o de manipulación de objetos en este espacio. Además se ha asociado también al sistema visuo-motor, dada la actividad especial que se registra en este área durante movimientos visualmente dirigidos. Más aún: a todo este sistema se le une el complejo aspecto de la afectividad y la intencionalidad, dado el necesario estado de "atención" requerido para la ejecución de los actos anteriormente citados^{21, 112}. Con respecto a este punto se sabe que en pacientes humanos que sufren lesiones en la corteza parietal posterior aparecen alteraciones muy complejas que, además de desajustes visuo-motores y de orientación espacial, incluyen actitudes conductuales de "inatención" o "negligencia" del hemicuerpo contralateral³⁰.

Por último, se ha asociado también al área 5 con el sistema nociceptivo⁴¹. Por todo este conjunto de datos se ha sugerido

incluso la implicación de esta zona de corteza en el "síndrome del miembro fantasma"^{172,176}.

El conocimiento anatómico que se tiene de la CAPP, y en concreto del área 5, es bastante más pobre que el de los aspectos funcionales. Hasta la aparición del estudio relativamente reciente de Tanji y cols.¹⁶³ se carecía de datos que correlacionaran SIII con un área citoarquitectónica determinada. Fué el mismo estudio el que aportó los primeros datos sobre conectividad talámica que resultaran coherentes con los que se poseían desde el punto de vista funcional; hasta entonces solo se conocía la proyección talámica al área 5 desde núcleos como el lateral posterior, o el ventral lateral^{46,47,74}, de los que se suponía que no recibían aferencias de las vías somáticas ascendentes. Este desconocimiento era, sin duda, debido a las limitaciones de las técnicas de trazado axonal mediante la impregnación argéntica de las fibras que degeneraban anterógradamente al lesionar la región "proyectante".

Paralelamente a la aparición de las modernas técnicas de trazado axonal con marcadores que se transportan de forma retrógrada y anterógrada, han aparecido algunos datos más sobre las conexiones que el área 5 recibe del tálamo^{58,108,117,118,139,140,153,165}. Sin embargo, en estos estudios, o bien no se distinguían conectivamente las dos subdivisiones del área 5, o bien hacían referencia a aspectos demasiado parciales de su conectividad.

Con respecto a la conectividad cortico-cortical se acepta desde los experimentos de Jones y Powell⁷² y otros³⁷ que el área 5 recibe conexiones somatotópicamente organizadas de SI. Así mismo, Yamaguchi y cols¹⁷⁷ y Babb y cols⁷, han descrito cierta organización en las proyecciones desde la corteza motora. Sin embargo, existe mucha discusión acerca de las conexiones del área

5 con SII^{22,37,72,78,177} en el gato, aunque estas están mejor estudiadas en el mono¹²³. Muy pocos datos existen sobre las conexiones desde otras áreas somestésicas asociativas como SIV^{22,133} o desde la recién descubierta SV¹¹¹. Por último, las conexiones desde cortezas visuales y perivisuales solo han sido estudiadas parcialmente^{138,139}, y su existencia todavía es motivo de controversia.

La esfera funcional de una región del sistema nervioso se basa en sus conexiones anatómicas. Los datos existentes sobre la organización estructural y conectiva del área 5, como hemos revisado, son escasos e incompletos. Por esta razón nos hemos planteado su estudio en los términos que se expresan en el siguiente apartado.

OBJETIVOS

El estudio anatómico de un área de la corteza cerebral, como es el área 5, comporta dos aspectos fundamentales:

1 * El esclarecimiento de su organización estructural, bien a nivel celular -p.ej. con técnicas de Golgi-, bien a nivel areal o arquitectónico, que es el elegido para esta Tesis. La citoarquitectura y mieloarquitectura de esta región, con sus variaciones intraareales, serán estudiados con técnicas de Nissl y con técnicas modernas de tinción de mielina y fibras⁴¹. Así mismo, se estudiará el patrón de actividad del área 5 para dos enzimas: la acetil-colinesterasa, enzima importante en la cadena neurotransmisora, y la citocromo-oxidasa, enzima ligada al metabolismo energético.

2 * La investigación de sus conexiones nerviosas. Constituye éste un vasto campo de la investigación neuroanatómica moderna en el que cabe distinguir dos facetas: las conexiones aferentes que llegan al área estudiada, y las eferentes, que constituyen las vías de proyección a distancia de las neuronas (principalmente piramidales) del área cortical estudiada.

En esta Tesis se excluye el estudio de esta última por dos razones: i) la función de una región cerebral, especialmente si queda enmarcada en el contexto de un sistema sensorial, está definida por sus conexiones aferentes. En el caso del área 5 éstas son, en muchos aspectos, pocas conocidas. ii) Según nuestros datos y los de otros autores, la proyección eferente en el prosencéfalo del área 5 y de otras áreas corticales son recíprocas con las aferentes, con pocas excepciones. Solo las proyecciones troncoencefálicas y medulares rompen esta regla.

Por tanto, concentraremos la parte hodológica de nuestro

estudio en las conexiones aferentes del área 5. En esta parte distinguiremos varios sistemas:

* **Conexiones talámicas:** el tálamo es la principal fuente de proyecciones a la corteza cerebral, con múltiples subsistemas internos que exhiben peculiares organizaciones topográficas en su correspondencia con la corteza. En esta organización talamocortical se analizarán en detalle tres patrones fundamentales: i) la organización topográfica horizontal, tangencial o areal. ii) la organización topográfica laminar, radial o vertical, y iii) el grado de dispersión o restricción de las proyecciones, esto es, el grado de colateralización axónica de las poblaciones neuronales, que dé lugar a una proyección doble a dos áreas corticales.

* **Conexiones cortico-corticales:** se estudiará su organización topográfica tangencial, analizándola detalladamente en reconstrucciones bidimensionales en las que se representarán también las diferentes áreas citoarquitectónicas delimitadas en cada caso.

* **Conexiones subcorticales no talámicas:** no se incluyen, por haber sido objeto de amplio estudio recientemente en este Departamento².

Por último, el estudio anatómico de un área cortical perteneciente a una "esfera" sensorial determinada debe acompañarse de una investigación paralela del o de los "mapas" corporales correspondientes representados en dicha área. El área 5 pertenece a la esfera somestésica y, presumiblemente, existe al menos una representación de la periferia somestésica (somatotopía). Por ello, una parte de los experimentos de conectividad se realizará tras identificación previa, por medios

electrofisiológicos, de la zona cortical objeto de estudio.

Cada una de estas fases requiere la aplicación de distintos métodos y técnicas, de acuerdo con el objetivo anatómico que se desea tratar. En la mayoría de los casos estas técnicas son bien conocidas y experimentadas en nuestro laboratorio. En otros casos concretos ha habido que desarrollar técnicas "ad hoc" como se discutirá oportunamente.

M A T E R I A L

Y

M E T O D O S

I * CASUISTICA

Hemos utilizado 29 gatos adultos de ambos sexos, de peso medio de 2.500 grs. En las tablas I y II se exponen las características individuales, la técnica utilizada y la situación topográfica de la región estudiada, y su correspondencia citoarquitectónica.

II * METODOS

1.- METODOS DE ANALISIS DE ESTRUCTURA DEL AREA 5

La estructura de las áreas 5a y 5b ha sido analizada con la siguiente metodología: en primer lugar se han analizado los aspectos cito y fibroestructural, que indican características morfológicas propias de cada una de estas áreas. En segundo lugar se ha estudiado la actividad de algunos enzimas cuya presencia es general en el tejido nervioso por formar parte de las cadenas de neurotransmisión o metabolismo. Estas enzimas tienen una actividad variable en las diferentes áreas corticales, por lo que su estudio aporta datos que permiten distinguir las áreas 5a y 5b entre ellas y del resto de las áreas.

A continuación se describen de forma resumida las técnicas utilizadas.

1.1.- TECNICAS QUE APORTAN DATOS MORFOLOGICOS

- Citoarquitectura: Indica la forma y disposición de las células en las diferentes capas corticales. Hemos utilizado la tinción clásica de Nissl, basada en las propiedades histoquímicas de los

TABLA II

.....
 CARACTERISTICAS DE LOS CASOS USADOS EN ESTUDIOS DE CONECTIVIDAD.

<u>CASO</u>	<u>SEXO</u>	<u>PESO</u> (grs.)	<u>METODO DE</u> <u>ESTUDIO</u>	<u>TRAZADOR</u> <u>INYECTADO</u>	<u>VOLUMEN</u> (μ l)	<u>T°SUPVIV.</u> (hs.)	<u>LOCALIZACION</u> <u>INYECCION</u>
G 288	H	2.850	T.A.R.	HRP	0.360	48	5a. GSs y GL.
G 309	H	3.000	T.A.R.	HRP	0.180	48	5a. GSs.
G 456	H	2.300	T.A.R.	HRP	0.180	48	5a. GL.
G 450	H	2.400	T.A.R.	HRP	0.360	48	5b+7. GSs Y GL.
G 467	H	2.800	T.A.R.	HRP	0.180	48	5b. GSs.
G 476	M	2.500	T.A.R.	HRP	0.180	48	5b. GL.
GA 152	M	3.000	T.A.R.	FB	0.200	168	5a. GSs.
GA 138	H	2.600	T.A.R.	DY	0.200	"	2. GAns.
				FB	0.200	168	5a. GSs.
GA 146	H	2.400	T.A.R.	DY	0.200	"	4. GSA y GSL.
				FB	0.200	168	5a-5b. GSs.
G 699	H	2.500	T.A.R.	DY	0.200	"	Ssa. SSs ant.
				HRP-WGA	0.020	48	5a-5b. GSs.
G 697	M	2.400	T.A.R.	HRP-WGA	0.020	48	5a-5b. GSs.
G 686	H	2.800	T.A.R.	HRP-WGA	0.020	48	5b. GSs.
G 540	H	2.100	T.A.R.	HRP	0.060	48	5b. GSs.
G 543	H	2.600	T.A.R.	HRP	0.060	48	5b. Cara medial.
G 597	M	2.400	T.A.R.	HRP	0.040	48	5b. GSs.
G 535	H	2.600	T.A.R.	HRP	Dep. Sup.	48	5b. GSs. Capa I.
					0.005	48	5b. SL. Capa I.
G 565	M	3.000	T.A.R.	HRP	Dep. Sup.	48	5b. GL. Capa I.
G 724	H	2.600	T.A.A.	HRP-WGA	0.008	48	PoM+VL+LIC.
GA 147	H	2.400	T.A.A.	PHA-L	Iontofor.	48	PoM.
GA 53	M	2.500	T.A.A.	^3H aa.	8 μCi .	168	Pc+VLparalaminar+DM.
GA 55	M	2.600	T.A.A.	^3H aa.	8 μCi .	168	Pc+Vmparalaminar+DM.
GA 120	H	2.100	T.A.A.	^3H aa.	8 μCi .	168	CL.

.....
 T.A.R. Transporte axonal retrógrado

T.A.R. Transporte axonal anterógrado.

Dep. Sup. Depósito superficial de HRP.

Iontof. Inyección realizada con medios iontoforéticos.

μCi = microcurios: (1 μCi = 37 MBq = $37 \cdot 10^6$ des/sg)

ácidos nucleicos contenidos en el DNA y RNA del núcleo y en los corpúsculos de Nissl del citoplasma. Estos son muy afines a los colorantes catiónicos. Nosotros usamos el Violeta de Cresilo y la Tionina, de la familia de las oxacinas, con los que se tiñen ortocromáticamente dichas estructuras.

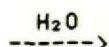
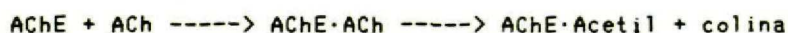
- **Fibroarquitectura:** Las técnicas histológicas para teñir axones con plata se han desarrollado de forma empírica, y el gran número de ellas que existe es suficiente testimonio de que ninguna produce resultados plenamente satisfactorios. El componente argirofilico del axón parece ser de naturaleza protéica y estar contenido en el citoplasma. Aunque no existen evidencias claras, hay datos que apoyan que en el nervio normal la plata precipita en relación con los neurofilamentos⁷⁹. La mayoría de las técnicas se fundamentan en esta precipitación de la plata y en su manifestación mediante revelado químico. Como en el procesamiento fotográfico, el control del revelado es el punto más importante. Las técnicas de revelado de plata mediante ambientes físicos permiten un mayor control sobre esta fase. Nosotros hemos usado una de éstas, introducida y descrita por Gallyas⁴¹ en 1979.

1.2.- TECNICAS QUE APORTAN DATOS SOBRE ALGUNAS ACTIVIDADES ENZIMATICAS

La localización de muchos enzimas a nivel celular y subcelular ha sido uno de los logros más notables de la histoquímica. Se ha desarrollado un cierto número de técnicas en histoquímica enzimática que difieren según la actividad enzimática y el medio en el que se desea demostrar su actividad. Las técnicas aquí utilizadas se basan en la determinación de la actividad de un enzima, localizado en el tejido, sobre un sustrato - el

reactivo - con el que se le pone en contacto por medio de una solución de incubación. Los productos finales de la reacción quedan depositados en el tejido, al que pueden quedar atrapados con un mordiente que le fija una coloración ó que forma un depósito insoluble. Por diferentes razones que serán discutidas más tarde hemos determinado la actividad enzimática en las áreas 5a y 5b de dos enzimas, la acetil-colinesterasa y la citocromo-oxidasa.

- **Acetil-colinesterasa (AChE):** Este enzima se localiza en las membranas mitocondriales y del retículo endoplásmico rugoso del soma y del axón, así como en los sinaptosomas. Tiene tres unidades tetraméricas bilobulares unidas por una cola tipo colageno que parece tener un papel estructural en la localización del enzima. Cataliza la reacción



El substrato utilizado en nuestra técnica es la acetil-tio-colina. La división enzimática de la acetil-tiocolina, que requiere ácido acético, dá lugar a tiocolina, que contiene un grupo sulfhidrilo libre. En el medio de incubación existe cobre en complejo con glicina, pues el Cu^{++} en altas concentraciones inhibe a la AChE, e iones sulfato, que forman un precipitado insoluble con la tiocolina. Este producto se hace visible al microscopio óptico mediante el tratamiento con un sulfuro soluble (sulfuro sódico) y posterior adición de solución de nitrato

de plata. El precipitado final es un compuesto amorfo de color marrón. Esta técnica detecta tanto la AChE como la actividad de las butiril-colinesterasas, por lo que al medio de incubación se le agrega un inhibidor de éstas, el clorhidrato de etopropazina.

- Citocromo oxidasa (CyO): El complejo CyO es el enzima terminal de la cadena respiratoria o transportadora de electrones que se encuentra localizada en la membrana interna de la pared mitocondrial. Contiene siete cadenas polipeptídicas y pesa 250.000 daltons. Cataliza la reacción

CyO



Acepta los electrones del citocromo C incluido en el medio de incubación y los transfiere a una molécula de O_2 , formándose en el intermedio una molécula de H_2O_2 cuya descomposición da lugar a la formación de oxígeno naciente, capaz de oxidar a la molécula de diaminobencidina (DAB). Esta es un cromógeno incoloro en forma monomérica, pero se polimeriza al oxidarse y adquiere un color marrón oscuro, fácilmente visible al microscopio óptico. Esta técnica histoquímica fué introducida para el estudio del sistema nervioso central por Seligman y cols.¹³⁴, y fué perfeccionada por Wong-Riley¹⁷⁴.

2.- METODOS DE ANALISIS DE CONECTIVIDAD DEL AREA 5

El estudio de las conexiones que una región del SNC envía ó recibe puede realizarse hoy en día de forma fiable gracias a las modernas técnicas neuroanatómicas basadas en el transporte de trazadores por el flujo axoplásmico. Estos trazadores son captados con relativa facilidad por las membranas axónicas ó citoplasmáticas de la neurona, ó por su terminación, y desde allí son transportadas de dos maneras: bien en sentido retrógrado, desde la terminación hacia el cuerpo neuronal, permitiendo conocer el origen de las conexiones que llegan al lugar donde se ha depositado el trazador -conexiones aferentes- o bien en sentido anterógrado, desde el soma neuronal hacia la terminación nerviosa, indicándonos el lugar hacia donde se dirigen las conexiones que nacen en el lugar donde se ha depositado el trazador - conexiones eferentes. Cada trazador suele ser transportado predominantemente de una de estas formas, i.e. anterógrada o retrógrada, pero algunos son afectados por ambos tipos de transporte, por lo que son útiles para determinar tanto conexiones aferentes como eferentes.

2.1.- TECNICAS QUE PERMITEN DETERMINAR CONEXIONES AFERENTES. (transporte axonal retrógrado)

2.1.1.- Transporte axonal retrógrado de HRP: En 1972 La Vail y La Vail²³ introdujeron para el estudio de conectividad del sistema nervioso periférico una nueva técnica de estudio de conectividad basada en el transporte axoplásmico retrógrado de una proteína, la peroxidasa de rabanilla (HRP). Desde entonces esta técnica se ha venido

utilizando y modificando, mejorándose su fiabilidad y sensibilidad^{102,104,106}. Nosotros hemos utilizado la modificación descrita por Mesulam¹⁰². Básicamente consiste en inyectar la HRP en una región cortical y, tras 48 h de supervivencia en la que el enzima es transportada hacia el cuerpo de la neurona y se acumula allí, el animal se perfunde con una solución fijadora (1% paraformaldehído + 1.25% glutaraldehído en fosfato buffer 0.1M pH 7.4) y una solución lavadora del fijador (buffer fosfato 0.1M pH 7.4) repartida en cuatro fracciones con concentraciones crecientes de sacarosa con fines crioprotectores (5%, 10%, 15%, 20%). Tras otras 48 h., el cerebro se corta en microtomo de congelación en secciones de 50 μ m. De cada 250 μ m los dos primeros cortes se destinan a reacción histoquímica, el tercero a una tinción de control de Nissl, y los dos últimos se guardan sin tratamiento, como reserva. Para la reacción histoquímica, los cortes se incuban en un medio que contiene Tetrametilbencidina (TMB). Esta sustancia es un cromógeno, que es incoloro en estado reducido pero cuando se oxida adquiere una coloración negro-azulada. La HRP inyectada está ahora contenida en los somas neuronales, y la reacción enzimática que se produce es del tipo de las descritas en el párrafo 1.2. En medio ácido (pH 3.5), la HRP cataliza la oxidación de la TMB por acción del H_2O_2 que se añade al medio de incubación. El producto de reacción es inestable, por lo que se trata con ferricianuro potásico que actúa como mordiente. El resultado es un depósito negro-azulado en los lugares a los que la HRP ha sido transportada.

Esta técnica nos revela el conjunto de todas las neuronas que son origen de conexiones hacia una región

determinada, lo que en algunos casos tiene la desventaja de que no se puede establecer una relación biunívoca entre un tipo neuronal y una forma de terminación específica. Nosotros hemos desarrollado una técnica de aplicación que permite hacer depósitos de HRP en amplias superficies corticales, de manera que la captación por parte de las terminaciones axónicas sólo ocurre en la capa más superficial de la corteza¹³⁰. Por otro lado hacemos una inyección contralateral de HRP y en situación exactamente homotópica, que afecta a todas las capas de la corteza, lo que permite hacer una comparación estadística entre las dos poblaciones neuronales que resultan marcadas, basada en parámetros morfológicos tales como el área de las neuronas, la intensidad de marcaje, etc. Así, podemos especificar si existe alguna segregación entre los grupos de neuronas que, en su conjunto, proyectan a un área cortical determinada, pero que dentro de ese área tienen formas diferentes de terminación.

2.1.2.- Transporte retrógrado de fluorocromos: También a comienzos de la década de los setenta comenzaron a desarrollarse las técnicas de doble marcado neuronal, basadas en el transporte axonal retrógrado, encaminadas a detectar la presencia de colaterales axónicas. Kristensson⁸² y Steward y Scoville¹⁴³ demostraron que una sustancia fluorescente, el Evans Blue, es captada por la terminación axónica y transportada hacia el soma neuronal de la misma forma que la HRP. Desde entonces, los grupos de Kuypers en Holanda y Macchi y Bentivoglio en Italia han perfeccionado esta técnica, introduciendo nuevos trazadores. Así, han ido apareciendo numerosas

publicaciones en las que se combinan sustancias fluorescentes que se acumulan en el citoplasma de la neurona, i.e. el Ioduro de Propidio, el Granular Blue, el True Blue, y el Fast Blue (FB), con otras que, se acumulan en el núcleo, i.e. el Nuclear Yellow y el Diamidino Yellow (DY). La combinación ideal de dos fluorocromos se basa en parámetros, como el tiempo de supervivencia necesario para que el trazador sea transportado, que ha de ser similar para ambos. También es importante el grado de difusión extracelular de cada marcador una vez en el interior de la neurona, y la compatibilidad en cuanto a los medios de fijación del tejido o a las longitudes de onda del espectro de la luz ultravioleta más optimo para iluminación.. Nosotros hemos usado la combinación de FB y DY, dos fluorocromos que al ser iluminados con luz ultravioleta ($\lambda = 370 \text{ nm}$) emiten fluorescencia de color azul y amarillo respectivamente. Estos se inyectan en dos regiones corticales diferentes y, tras siete días de supervivencia, el animal se perfunde con solución fijadora (formosalino 25%), se mantiene en la misma solución con sacarosa al 10-20% durante la noche, y se corta en un microtomo de congelación en secciones de $30 \mu\text{m}$ que son montadas inmediatamente (los fluorocromos son solubles en agua). El tejido se tiñe por la técnica de Nissl una vez estudiado (ver párrafo 5.4).

2.2.- TECNICAS QUE PERMITEN DETERMINAR CONEXIONES EFERENTES (Técnicas de transporte axonal anterógrado)

Hasta ahora hemos descrito las técnicas con las que se

pueden identificar las células que dan lugar a la proyección aferente. Sin embargo, también es interesante conocer cuales son las células que emiten proyecciones eferentes desde el sitio en el que se inyecta el trazador, el trayecto que sigue el axón, y el patrón de terminación de la fibra en su lugar de destino. Aunque Mesulam¹⁰⁴ describió que la HRP también se transporta en sentido anterógrado, existen otras técnicas que aportan con mayor sensibilidad datos sobre los temas anteriormente citados. Estas se resumen a continuación.

2.2.1.- Transporte axonal anterógrado de aminoácidos tritiados (³H aa).

Introducido por Cowan y cols.²⁴ al estudio del sistema nervioso central, se basa en la capacidad fisiológica del pericarion neuronal de captar aminoácidos, que son incorporados en la síntesis de proteínas. Estas proteínas son transportadas en sentido anterógrado hacia la terminación axónica tanto por el flujo axoplasmico rápido como por el lento, y por esta razón se acumulan en la terminación nerviosa y en el axón. Usando aminoácidos como la leucina y la prolina marcados con tritio y mediante autorradiografía, se puede evidenciar el trayecto que siguen las fibras eferentes así como el lugar exacto de terminación de la fibra. Tras la inyección, el animal se deja sobrevivir 7 días; entonces se le perfunde con una solución fijadora que contiene formalina al 10%. El cerebro extraído se mantiene en postfijación una semana y se incluye en parafina según la técnica clásica. Se corta posteriormente en secciones de 15 µm que son montadas y desparafinadas. Cada preparación es posteriormente

recubierta de una emulsión fotográfica (Kodak NTB2). Las secciones se guardan en la oscuridad a 4°C en dos series. Una de ellas es revelada a las cuatro semanas y la otra a los tres meses. El revelado (revelador Kodak D-19) se realiza en ambiente húmedo a 16°C y el fijado con tiosulfato al 20% en las mismas condiciones. El material se tiñe por la técnica de Nissl, y se estudia al microscopio óptico (ver párrafo 5.6).

2.2.2.- Transporte axonal anterógrado de la lectina de *Phaseolus vulgaris*. Inmunohistoquímica.

El método fué introducido por Gerfen y Sawchenko⁴². Se basa en el transporte axonal anterógrado de una lectina, la leucoaglutinina de *Phaseolus Vulgaris* (PHA-L). Esta lectina se transporta sólo por los axones de aquellas neuronas que captan el marcador en el lugar de la inyección. La lectina es transportada por el flujo axoplásmico lento, y tanto las proyecciones largas como las ramificaciones axonales locales se llenan de marcador, revelando detalles como ramificaciones colaterales y especializaciones terminales.

La lectina se inyecta por medios iontoforéticos (ver párrafo 4.5), y tras 6-8 días de supervivencia el animal se perfunde sucesivamente, según la descripción de Berod con suero salino, con 200 ml. de una solución 4% PF en acetato buffer 0.1 M pH 6.5, y con 200 ml. de una solución 4% PF + 0.05 GA en buffer borato 0.05 M pH 9.5. El cerebro se guarda en la última solución a la que se le añade sacarosa 20%. El tejido se corta por congelación en secciones de 30µm y se pasa al proceso inmunohistoquímico. Este está basado en el procedimiento desarrollado por Hsu y

cols.⁴⁰ y se realiza en una secuencia de tres etapas. En la primera se incuba el tejido en el antisuero primario anti PHA-L. En la segunda se incuba en anticuerpo secundario anti-anti-PHA-L biotinilado. Así, en esta etapa se introducen residuos de biotina allí donde esté localizado el anticuerpo primario. En la tercera y última etapa se añade un complejo peroxidasa -avidina biotinilada, que se une a la biotina del anticuerpo secundario. A continuación se procede a la incubación del tejido en DAB, en presencia de agua oxigenada, que se polimeriza unida al complejo anterior. Después el tejido se incuba en tetraóxido de osmio (la DAB es muy osmiofílica) y la reacción se intensifica con un imidazol, la tiocarbhidrazida. El resultado final es un depósito marrón-negro en las neuronas, en las fibras y en las terminaciones nerviosas.

2.3.- TECNICAS QUE PERMITEN DETERMINAR CONEXIONES AFERENTES Y EFERENTES.

La HRP libre, además de ser transportada en sentido retrógrado, también lo es en sentido anterógrado por medio del transporte axoplásmico rápido, de manera que se acumula en la terminación nerviosa aportando datos sobre los lugares hacia donde se dirigen las conexiones eferentes de una región. Los fluorocromos también sufren transporte anterógrado al igual que la HRP libre. Sin embargo, Gonatas y cols.⁴¹ introdujeron el uso de la HRP conjugada con una lectina, la leucoaglutinina de germen de trigo (WGA-HRP). Esta lectina aumenta la captación de la HRP en la terminación nerviosa y en el soma neuronal, y se transporta de forma retrógrada y anterógrada -por medio de

flujo axoplásmico rápido- de tal manera que permite conocer tanto el origen de las conexiones aferentes como el destino de las eferentes. La técnica histoquímica es igual a la mencionada para la HRP en el párrafo 2.1.1.

3.- METODOS DE ADMINISTRACION DEL TRAZADOR

Los trazadores aquí mencionados se han inyectado de diferente forma dependiendo del trazador y de la región que se quisiera afectar. Así pues las diferentes vías de administración tras craneotomía se resumen a continuación.

3.1.- Inyección manual con jeringa Hamilton de 1 µl con guía visual, bajo referencias macroscópicas. Se ha utilizado en algunas inyecciones de HRP y Fluorocromos.

3.2.- Inyección estereotáxica con jeringa Hamilton sujeta a un "carrier" con la guía del Atlas Esterotáxico de Reinoso-Suárez¹³³. Se ha utilizado en inyecciones corticales de HRP ó fluorocromos dirigidas al fondo de los surcos.

3.3.- Inyecciones estereotáxicas con micropipeta. El depósito se efectúa mediante pulsos de aire y bajo control microscópico. Se utilizó esta vía para inyecciones de WGA-HRP y ³H aa en el tálamo.

3.4.- Depósito de HRP en la superficie cortical mediante una pieza de celulosa prensada (2x3 mm²) impregnada en

solución al 50% de HRP, que se aplica a la corteza a la que previamente se le ha producido una irritación mecánica con un bastoncillo de algodón impregnado en una solución ácida -pH 4.5.¹³⁰.

3.5.- Inyecciones estereotáxicas con micropipeta en las que el depósito de marcador se efectúa por iontoforesis, esto es, haciendo pasar una corriente catódica de 5 μ A por la solución en pulsos on-off durante 20 min. Se usó esta vía para inyectar PHA-L en el tálamo.

4.- ESTUDIO DEL MATERIAL HISTOLOGICO

Todo el material se ha estudiado por microscopía óptica. Sin embargo, el tipo de iluminación requerido en cada técnica es variable. En general, las preparaciones a estudiar se proyectan con un proyector (Prado Universal, lentes Leitz 1:3/65mm) y se hace un dibujo sobre el que se representan las imágenes observadas con el microscopio (Leitz, Laborlux 12, Dialux 20). El estado del tejido y el tipo de iluminación requerido en cada técnica se resumen a continuación:

4.1.- Métodos morfológicos.

Tejido: deshidratado y cubierto sin contrateñir.

Iluminación en el m.o: campo claro

4.2.- HRP, WGA-HRP.

Tejido: deshidratado y cubierto. Dos series, una con contratinción con tionina y otra sin contrateñir.

Iluminación en el m.o: campo claro, campo oscuro y luz polarizada.

4.3.- Depósito superficial de HRP.

Tejido: deshidratado y cubierto. Dos series, una con contratinción con tionina y otra sin contrateñir.

Iluminación al m.o: campo claro y campo oscuro.

Estudio comparativo: Medición de áreas neuronales mediante planímetro con digitizador (HP 9874A) sobre dibujos realizados con una cámara clara adosada al microscopio.

Análisis estadístico: Tests de U de Mann-Whitney y t de Student.

4.4.- Fluorocromos.

Tejido: sin deshidratar ni cubrir.

Iluminación en el m.o: Luz ultravioleta ($\lambda = 370\text{nm}$) emitida por un sistema Ploemopak de Leitz adaptada al microscopio.

Objetivos de fluorescencia Leitz.

Una vez estudiado el tejido se deshidrata y se tiñe por la técnica de Nissl, y se localizan las neuronas observadas en sus regiones citoarquitectónicas correspondientes.

4.5.- PHA-L.

Tejido: deshidratado y cubierto.

Iluminación en el m.o: campo claro y campo oscuro, haciendo reconstrucciones del trayecto de las fibras mediante una cámara clara adosada al microscopio.

4.6.- Aminoácidos tritiados.

Tejido: deshidratado y cubierto. Tinción de Nissl

Iluminación: campo oscuro.

El estudio y delimitación de las regiones citoarquitectónicas corticales y talámicas se ha realizado con la ayuda del Atlas Estereotáxico de Reinoso-Suárez¹³³ y las descripciones sobre la citoarquitectura cortical de Hassler y Muhs-Clement³³. La delimitación de los núcleos talámicos se hizo en base al atlas de Reinoso-Suárez¹³³ con las modificaciones derivadas de los resultados de los estudios sobre actividad enzimática y conectividad de Graybiel y Berson⁵⁰ y los estudios de Jones y Burton⁴⁴ y los de Rinvik¹³⁴.

5.- METODOS DE ANALISIS DE ACTIVIDAD ELECTRICA DEL AREA 5.

Hemos realizado estudios colaterales de actividad eléctrica unitaria extracelular en el área 5. Hemos analizado la actividad espontánea de las neuronas de este área, comparándola con la del área sensitiva primaria adyacente. También hemos estudiado la forma de respuesta del área 5 a estímulos periféricos sencillos fisiológicos -"puffs" de aire, cepillado superficial de la piel, presión profunda y superficial, rotaciones articulares de las extremidades anteriores- y a estímulos eléctricos de la piel y del músculo (intensidades de corriente de 1 a 6 mA).

En el proceso se utilizaron micropipetas rellenas de un colorante vital (Pontamine Sky Blue) que mantenían impedancias de 3-10 MΩ. Estas eran introducidas en la corteza cerebral por medio de un micromanipulador adaptado al aparato estereotáxico.

RESULTADOS

1.- ESTRUCTURA DEL AREA 5

En este capítulo describimos los resultados obtenidos mediante aplicación las técnicas descritas en el capítulo anterior. En lo que se refiere a las técnicas de estudio estructural la tinción de Nissl es la que más datos aporta sobre las características propias de las áreas 5a y 5b y la que las diferencia de las demás áreas corticales adyacentes. Las técnicas de actividad enzimática aportan datos complementarios sobre la definición de estas áreas.

1.1.- ESTRUCTURA MORFOLOGICA: CITOARQUITECTURA Y MIELOARQUITECTURA.

1.1.1.- Citoarquitectura.

El área 5 ocupa una estrecha banda cortical orientada mediolateralmente y de forma oblicua de delante atrás, que se sitúa en la parte más anterior del girus lateralis anterior (GLA) y en la parte más anterior del girus suprasilvius anterior (GSSA). Consta de dos subdivisiones citoarquitectónicas que se suceden en orden antero-posterior, el área 5a y el área 5b.

La disposición y extensión de los surcos cambia notablemente de un animal a otro, y por la misma razón cambia también la situación topográfica, al menos aparente, del área 5. En la fig 1 se muestran algunos ejemplos de estas variaciones. Como se ve, esta región cortical es de complicada topografía, pues en ella se da la confluencia de las ramas medial y lateral del surco ansatus (SAns) con la parte más anterior del surco lateralis (SL). La unión de estos surcos varía mucho de un animal a otro. La variación más frecuente es la que muestra la rama lateral del SAns que, en ocasiones, se dirige hacia delante y

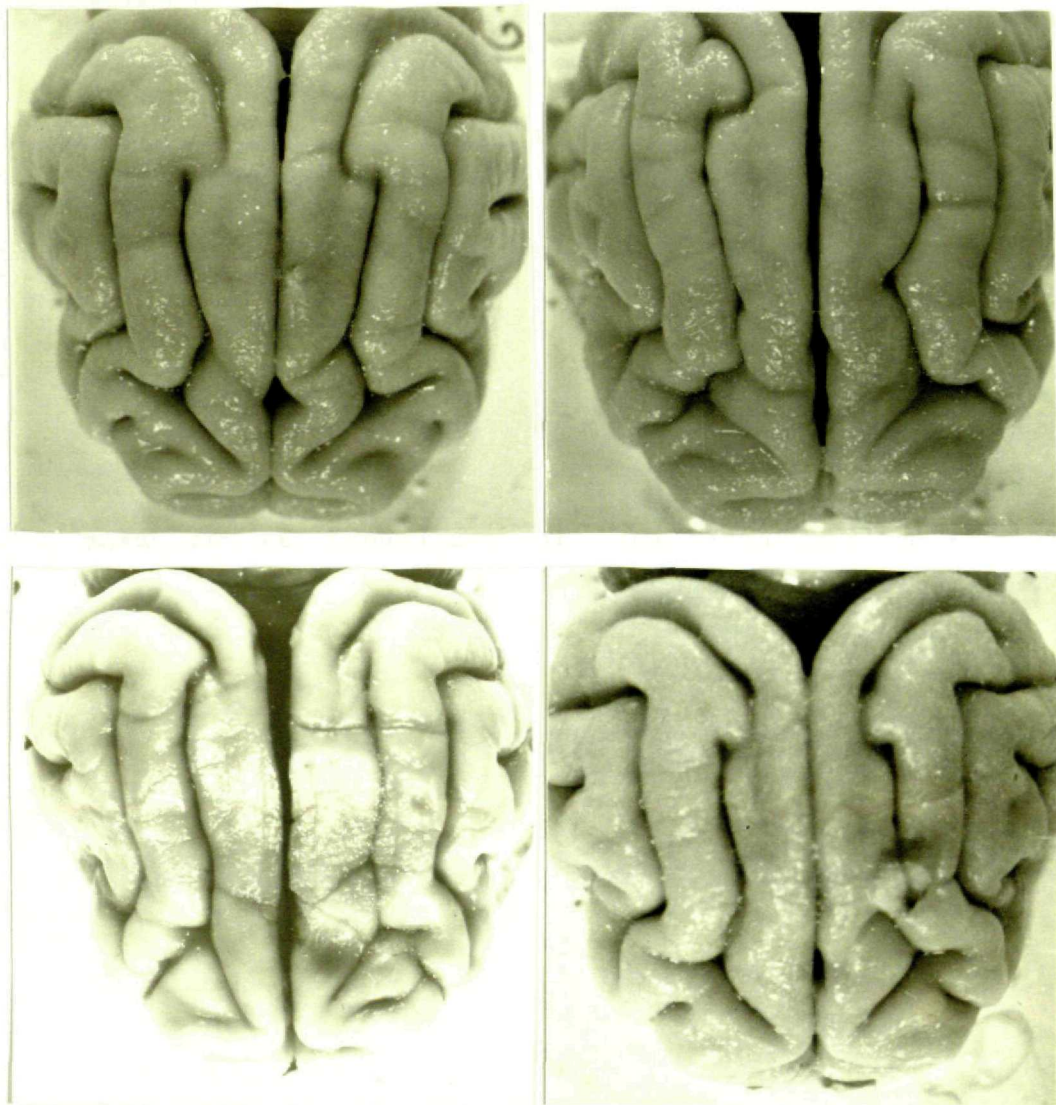
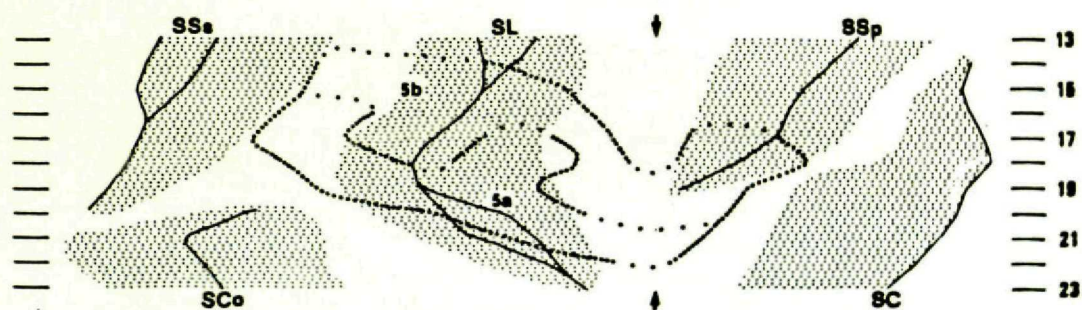


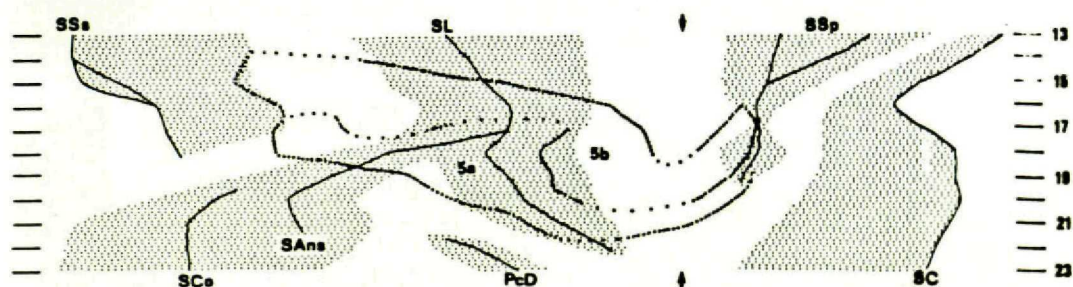
Fig. 1.- fotografías en visión dorsal de cuatro cerebros de gato, en los que se observan diferentes patrones de fisuración. Obsérvese la variabilidad que muestran los surcos SAns, SCo, y SL, en los que se encuentra situada el área 5.

puede acabar uniéndose al extremo posterior del surco coronalis (SCo). En otras ocasiones se dirige hacia atrás, a veces con un trayecto muy corto. Debido a la extensión el área 5 que se encuentra ocupando los surcos, se hace conveniente representar este área en mapas bidimensionales de la corteza en los que ésta se ha "estirado". En la fig 2, se representan de esta forma dos casos distintos.

En la fig.3 se muestra la secuencia anteroposterior de la citoarquitectura. El área 5a aparece rostralmente en la cara medial del hemisferio y se dirige al girus lateralis anterior (GLa) en la cara lateral (fig.3a). A partir de aquí su disposición es un tanto complicada ya que, salvo una estrecha zona en la convexidad del GLa (fig.3a,b,c) y, algo más caudalmente, en la del girus suprasilvius (GSs, fig.3f), la mayor extensión de su área se encuentra escondida en la corteza de los surcos (3d,g). El área 5a limita rostralmente en la cara medial del hemisferio y en la convexidad del GL con el área 1 (fig. 3a,b,c). Sin embargo no existe un cambio brusco y notable en la citoarquitectura, sino que ésta se establece de forma gradual dando lugar a una región de transición limitrofe que, sobre todo en el fondo del SL, es difícil de filiar (fig. 3c). En esta zona la mayor claridad de la capa IV, y la presencia ocasional de células piramidales grandes y aisladas en la capa V del área 1 con respecto a la del área 5a puede ayudar a su diferenciación. A nivel del GSs el área 5a limita rostralmente con el área 2 (fig. 3d,e,f), y también en este límite existe una zona de transición citoarquitectónica. El área 5a se introduce en la parte más anterior del surco suprasilvius (SSs) entre el área 2, por delante (fig.3f), y el área suprasilviana anterior (Ssa¹³¹, fig. 3g). El área 5a se continúa caudalmente con el área 5b. En la zona de contacto entre las dos áreas en la convexidad



G 66



G 129

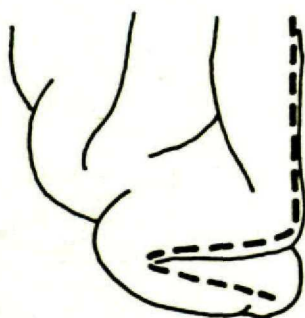


Fig.2.- Esquemas de dos casos en los que se ha "estirado" o "aplanado" la corteza cerebral fronto-parietal. En el esquema inferior se indica la línea de origen de este "estiramiento", que se corresponde con las flechas en los diagramas superiores.

a

b

c

d

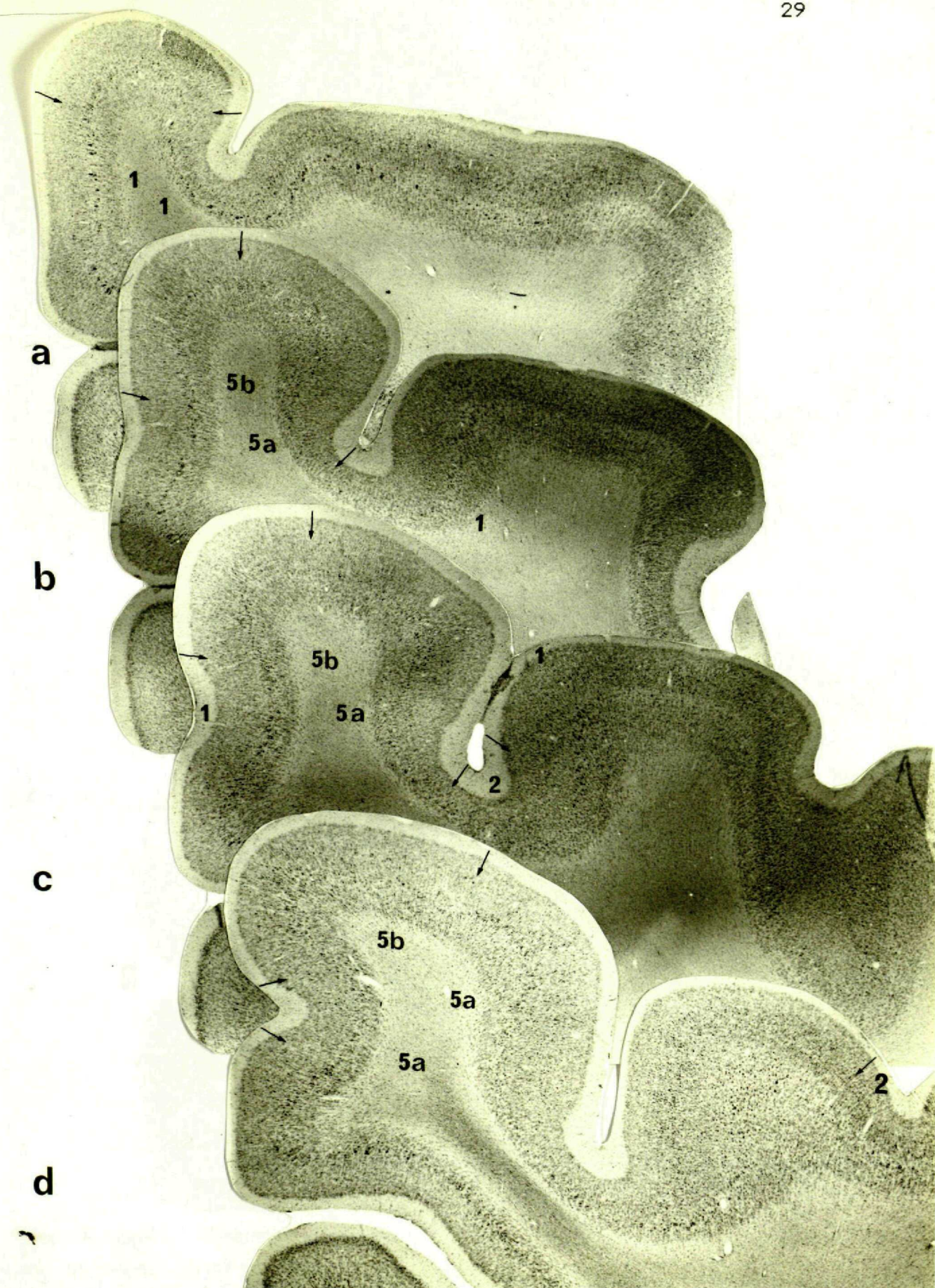


Fig. 3.- Secuencia rostro-caudal de secciones coronales de corteza en los niveles ocupados por el área 5. Congelación, tinción de Nissl, y grosos de 50µm.

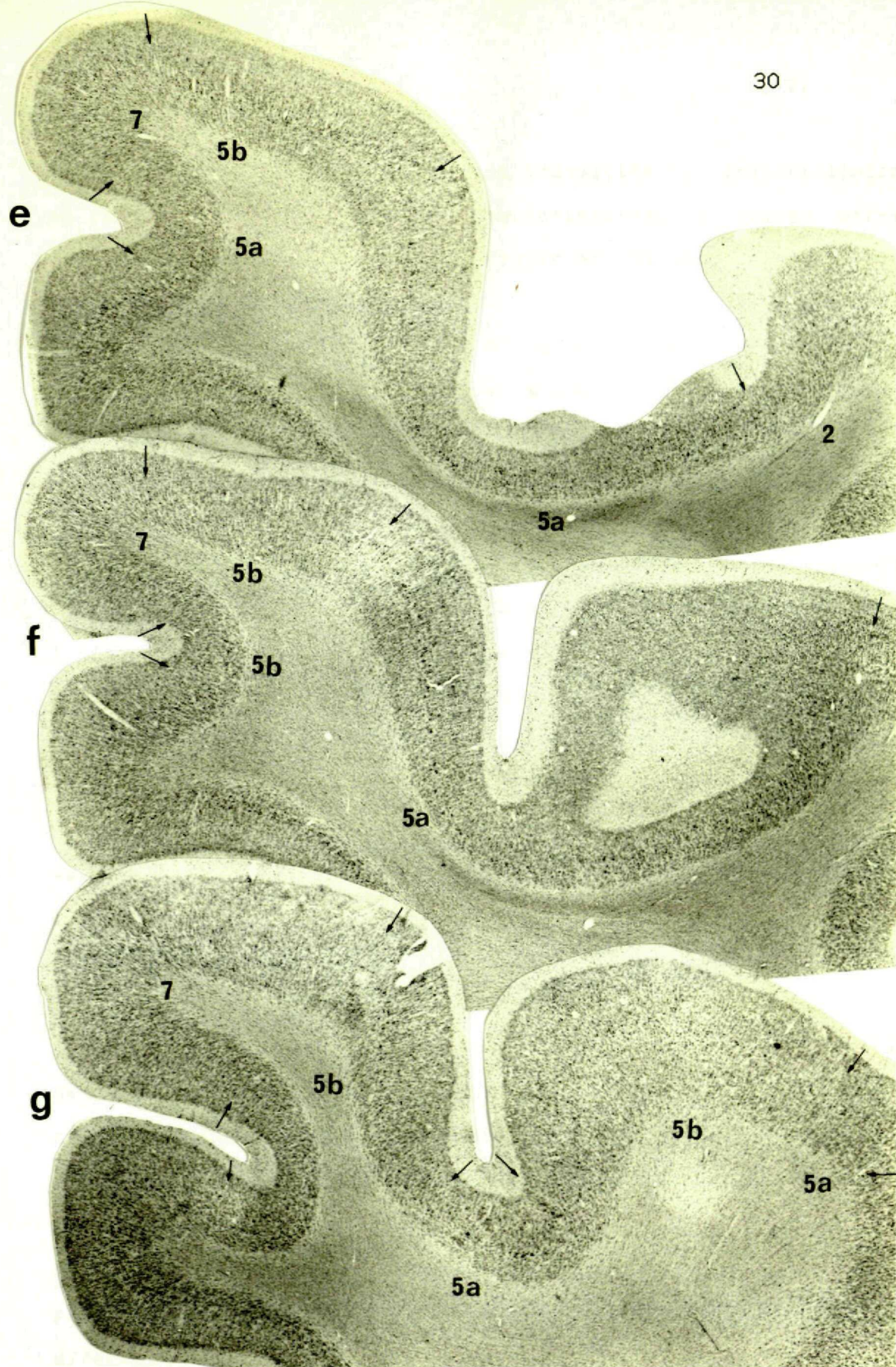


Fig. 3 (cont).- Obsérvese la diferencia citoarquitectónica intraareal entre el GL y e GSs, y el plegamiento de la corteza en "Z" que se muestra en la fig. f.

del GL existe también una zona de transición citoarquitectónica en la que aparecen imágenes de características intermedias entre un área y otra, más fáciles de apreciar en las capas IV y V (fig. 3b,c,d).

En el punto de encuentro de 5b con 5a en la pared lateral del SL, la primera no sustituye a la segunda con un plano de separación ortogonal a la corteza, sino que se monta en Z invertida encima de ella fusionándose en el lugar de contacto interior, de forma que macroscópicamente aparece un engrosamiento en "copete" en ese lugar, que realmente contiene dos extensiones corticales (fig. 3e,f). El área 5b limita por detrás con el área 7 (fig. 3e,f,g), cuyas características citoarquitectónicas la hacen fácilmente distinguible al menos en el GL. En el GSs, en cambio, la transición citoarquitectónica es más suave. Lateralmente 5b limita en el labio medial del SSs con la región visual suprasilviana lateral anteromedial (AMLS), y en la cara medial del hemisferio con un área poco conocida que aparece a continuación del área 3a (fig. 3d,g).

Características citoarquitectónicas:

Las descripciones de Hassler y Muhs-Clement³³ nos han sido de utilidad para la identificación de las áreas. Tal como estos autores refieren, la característica fundamental de 5a es la presencia de neuronas piramidales gigantes en la capa Vb y la escasa celularidad de las capas Va y Vc, en contraste con el área 5b en la que la capa V está ocupada por neuronas piramidales de pequeño y mediano tamaño (fig. 3). Otra característica que diferencia 5a de 5b es la densidad de la capa IV, que queda bien delimitada en la primera y no tanto en la segunda por encontrarse en ésta invadida por neuronas de las capas V y III. Sin embargo, estas características no son del todo regulares sino que existen

diferencias intraareales entre el GL y el GSS. Por ejemplo, el área 5a muestra una capa V con una mayor densidad de células en el GL que en el GSS (comp. fig. 3a con 3e), y éstas son más grandes. Además, la capa IV es más gruesa en el GL que en el GSS. Este cambio morfológico del área 5a empieza a ser apreciable en el labio lateral del SL, en el que en niveles anteriores la citoarquitectura de 5a se parece a la del GL, mientras que en niveles posteriores se aproxima a la del GSS (comp. fig. 3c con 3f).

El área 5b no es difícil de distinguir del área 7 caudalmente en el GL, y se diferencia de ésta, en general, por una menor celularidad que la hace más estrecha aunque exista una mayor condensación celular en la capa IV (fig. 3e,f). El área 5b muestra en la cara medial del hemisferio unas características similares a las que tiene en GL, pero éstas se enrarecen en la región en la que 5b limita con el área 3a, o con su continuación caudal (fig. 3c). Por último, el área 5b en el GSS muestra una disminución de la densidad celular (fig. 3g) con respecto al GL.

1.1.2.- Mieloarquitectura.

En general el área 5 es bastante más pobre en fibras que las áreas 1 y 2 de la corteza somatosensorial primaria. Esta carencia se manifiesta sobre todo en las capas I-IV donde el campo se aclara casi totalmente. Como describían Hassler y Muhs-Clement³³, la diferencia más notable en cuanto a la mieloarquitectura entre el área 5a y el área 5b es el mayor aclaramiento y disminución en las fibras en esta última (fig. 4).

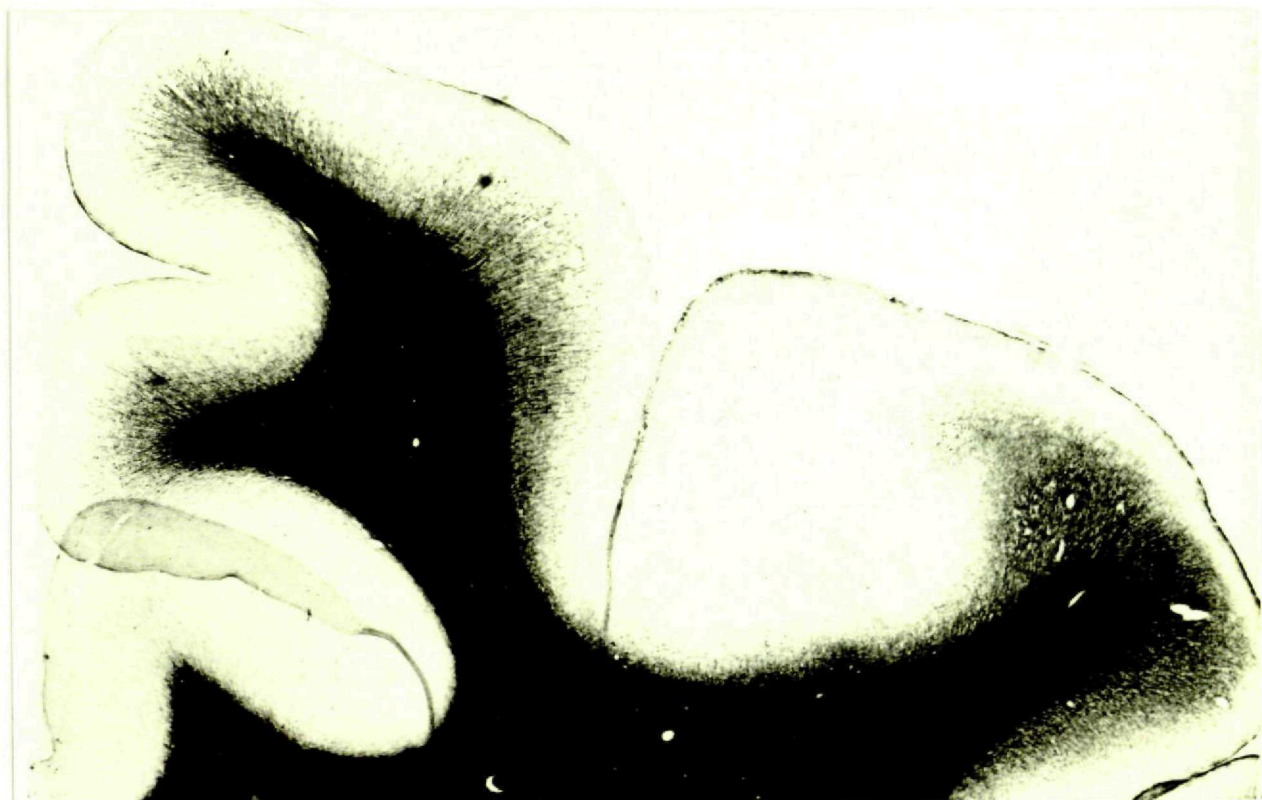


Fig. 4.- Sección coronal a nivel del área 5 procesada para tinción mielinica de Gallyas.



Fig. 5.- Sección coronal a nivel del área 5 procesada para tinción de acetilcolinesterasa. Obsérvese que la actividad del enzima en el área 5 es más pobre que la de la corteza motora, que ocupa el SC.

1.2.-ACTIVIDAD ENZIMATICA

1.2.1.- Actividad en Acetil-colinesterasa. AChE

La actividad en AChE del área 5 difiere de la de la corteza sensorial primaria adyacente, ya que es algo más pobre y, sobre todo, cambia su distribución laminar. En general, la actividad AChE es más pobre en el área 5b que en la 5a (fig.5). Existen además ciertas diferencias entre las dos subdivisiones del área 5 (fig.5). Por ejemplo, la capa I de 5a muestra una actividad casi nula en la mitad superficial y se condensa en la mitad profunda, mientras que en 5b es bastante homogénea en toda la capa, aunque también aumenta en la parte más profunda. La capa II de 5a muestra un denso enrejado celular rico en AChE, mientras que la de 5b aparece más clara, con menor actividad. La capa III de 5a tiene menor actividad que la capa II, e igual ocurre proporcionalmente en 5b. Ambas áreas muestran una disminución de la actividad AChE en la capa IV con respecto a las otras capas, mientras que aparece aumentada en la capa V. La capa VI aparece como una banda más clara que el resto de las capas.

El área 5 se distingue con dificultad de la contigua área 1. La única diferencia un poco más manifiesta es la mayor actividad AChE de las capas III y IV en el área 1 en comparación con la del área 5, mientras que ésta es menor en las capas II y V. Caudalmente, el área 7 se distingue del área 5b por una menor actividad AChE en todas las capas.

1.2.2.- Actividad de citocromo-oxidasa.CyO

Las áreas 5a y 5b no se diferencian en cuanto a su actividad frente a este enzima, y tampoco son evidentes las diferencias con el área 1 y el área 2. Sin embargo, el patrón de actividad CyO del área 3b es distinto del de la 5, ya que así

como en ésta se distribuye de forma casi regular por todas las capas, en el área 3b se concentra principalmente en la capa III.

2.- ALGUNAS PROPIEDADES ELECTROFISIOLOGICAS DEL AREA 5

Se ha registrado la actividad eléctrica espontánea y las respuestas del área 5 a estímulos periféricos con dos fines principales. Por un lado, dar consistencia a la organización somatotópica que ya se manifiesta en las proyecciones talamo-corticales y, por otro lado, para realizar una secuencia anteroposterior de inyecciones de trazadores retrógrados en puntos del área 5 cuya respuesta es positiva a estímulos en el mismo o los mismos campos receptivos, y realizar un estudio comparativo del origen de sus conexiones aferentes.

La actividad eléctrica del área 5 es difícil de caracterizar debido entre otras razones a la amplia extensión de esta área que se encuentra escondida en los surcos SAns y SL. Además, en esta región de confluencia de los surcos es frecuente la presencia de gruesos vasos que impiden la penetración de la micropipeta de registro. A pesar de ello, y aunque el número de casos experimentales no es muy grande, disponemos de suficientes datos que nos indican algunas de las características del comportamiento eléctrico del área 5.

La actividad espontánea (AE) del área 5 es bastante pobre, a diferencia de la de SI, que es bastante más rica. Esto se manifiesta por ejemplo en la mayor depresión de la actividad espontánea que ocurre en el área 5 a consecuencia de la anestesia, la disminución de la temperatura, la acidosis, etc. Un alto porcentaje de neuronas del área 5a son silentes o manifiestan solo una actividad espontánea baja y compleja. Otro

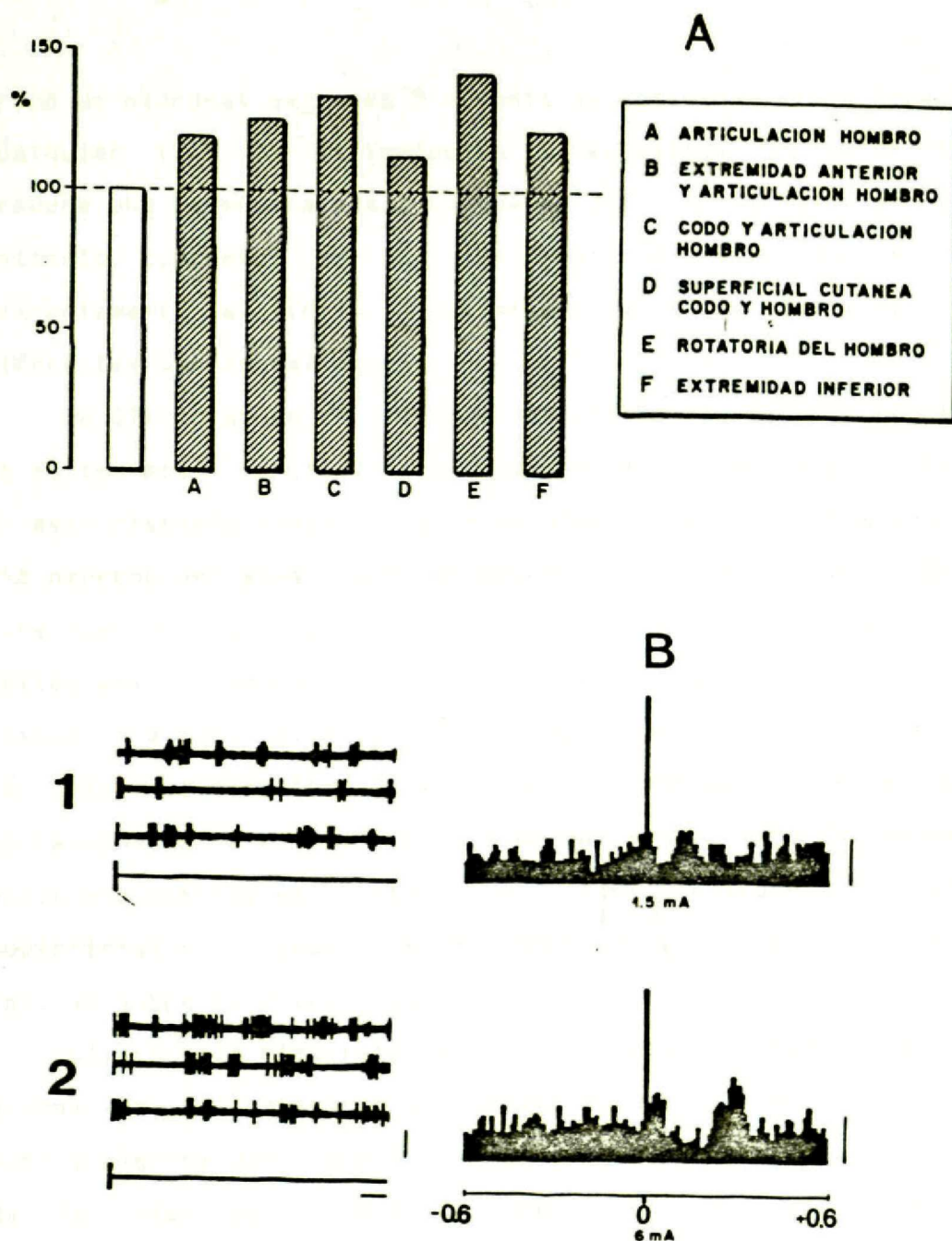


Fig. 6.- Esquema resumen de la actividad de una unidad típica del área 5b. A: Histograma de variaciones en su respuesta a diversos estímulos somestésicos, respecto a la actividad basal (barra blanca). B: Barridos crudos e histogramas periestimulo de esta unidad, respecto a una estimulación eléctrica cutánea.

grupo de neuronas del área 5 aumenta su actividad espontánea ante cualquier tipo de estimulación somestésica. Un tercer grupo produce una respuesta positiva que es difícil de asociar a un estímulo concreto, ya que las neuronas responden de forma aparentemente aleatoria a diversos tipos de activación de diferentes partes del cuerpo.

Un último grupo de neuronas responde de forma más concreta a la estimulación somática periférica, tanto manual como eléctrica. A este respecto presentamos un resumen del registro realizado en una neurona del área 5 que respondió positivamente a estímulos cutáneos superficiales y profundos, musculares, periarticulares y articulares. Como se ve en la fig. 6A, la actividad eléctrica en respuesta a esos estímulos está siempre aumentada con respecto a la actividad espontánea, y aunque el mayor aumento de actividad corresponde a la rotación articular del hombro (150 % sobre la actividad espontánea), esta neurona también respondió a estímulos superficiales y profundos aplicados sobre el miembro superior e incluso sobre la extremidad inferior.

El estímulo eléctrico aplicado directamente sobre la piel, aunque no es equiparable a un estímulo sensorial natural, nos aporta algunos datos más sobre las características de respuesta de las neuronas del área 5, como la latencia de la respuesta, etc. En la fig. 6B se observan las bandas del osciloscopio y los histogramas de correlación cruzada de dos registros realizados sobre la misma neurona en la que se analiza la respuesta a dos intensidades de corriente eléctrica aplicadas sobre la piel del hombro (1.5 y 6 mA). Se observa que aparece un aumento de la frecuencia de descarga inmediatamente después del estímulo, a continuación una inhibición, y a continuación una segunda respuesta de excitación tras la inhibición. En la parte inferior

de la figura se observa que al aumentar la intensidad del estímulo la frecuencia de descarga aumenta tanto en la primera respuesta como en la segunda, así como también aumenta la inhibición.

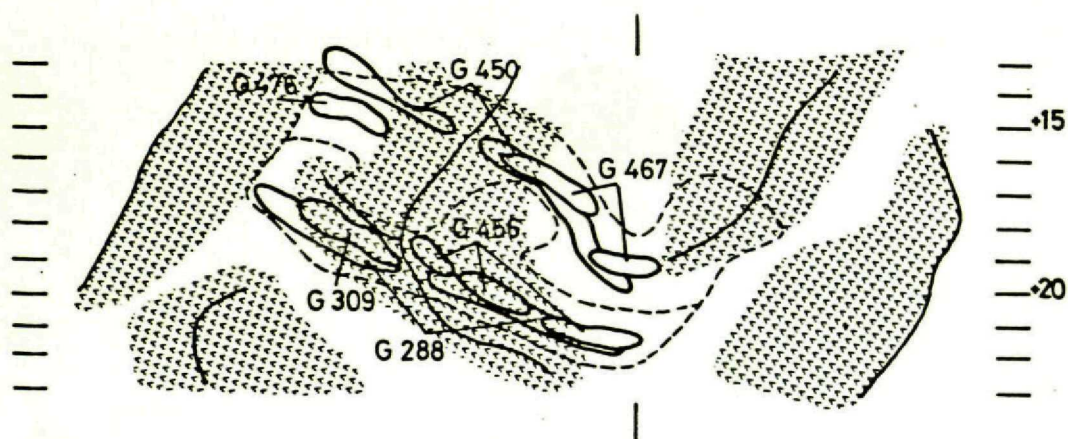
En resumen, la actividad eléctrica espontánea del área 5 es menor que la del área SI, y las respuestas de sus neuronas a estímulos periféricos tienen un rango amplio de latencias (10-100 msg.). Estas respuestas son excitatorias en ocasiones e inhibitorias en otras ocasiones, siendo los campos receptivos grandes en todos los casos. Las neuronas del área 5 responden a estímulos de varias submodalidades sensoriales, como presión superficial, profunda, articular, etc.

3.- CONECTIVIDAD DEL AREA 5

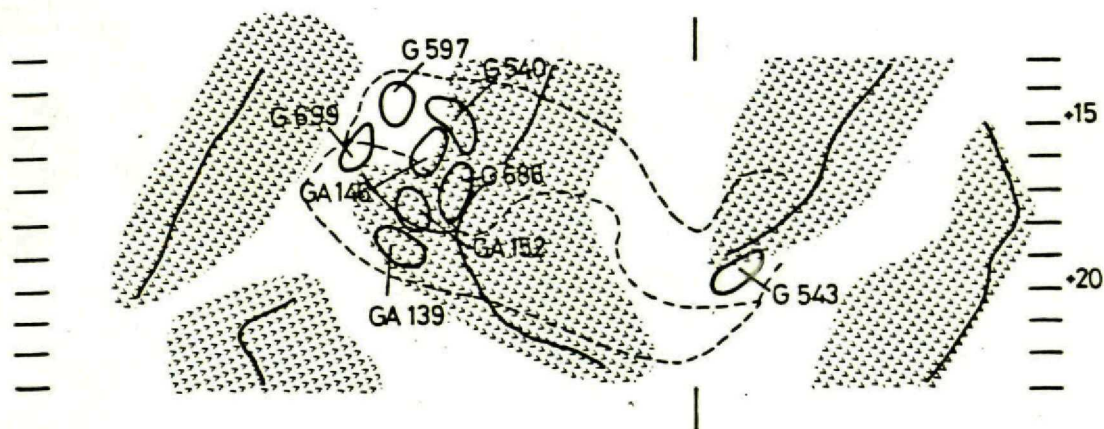
Las conexiones aferentes al área 5 desde el tálamo se han estudiado mediante inyecciones de marcadores retrógrados en la corteza (HRP, HRP-WGA, fluorocromos). En la fig.7 se muestran dos mapas bidimensionales de la corteza ocupada por el área 5, en los que se representa de forma aproximada la localización de todas las inyecciones realizadas, y en la fig. 8 se presentan algunos ejemplos de estas inyecciones.

3.1.1.- Organización topográfica global de las conexiones talamo-corticales del área 5

En este primer apartado nos hemos fijado en la organización de las proyecciones talámicas a amplios sectores del área 5, y hemos diferenciado dos aspectos: la organización antero-posterior y la organización medio-lateral.



Casos con inyección masiva



Casos con inyección local

Fig. 7.- Mapas esquemáticos de la localización de las inyecciones corticales masivas y localizadas.

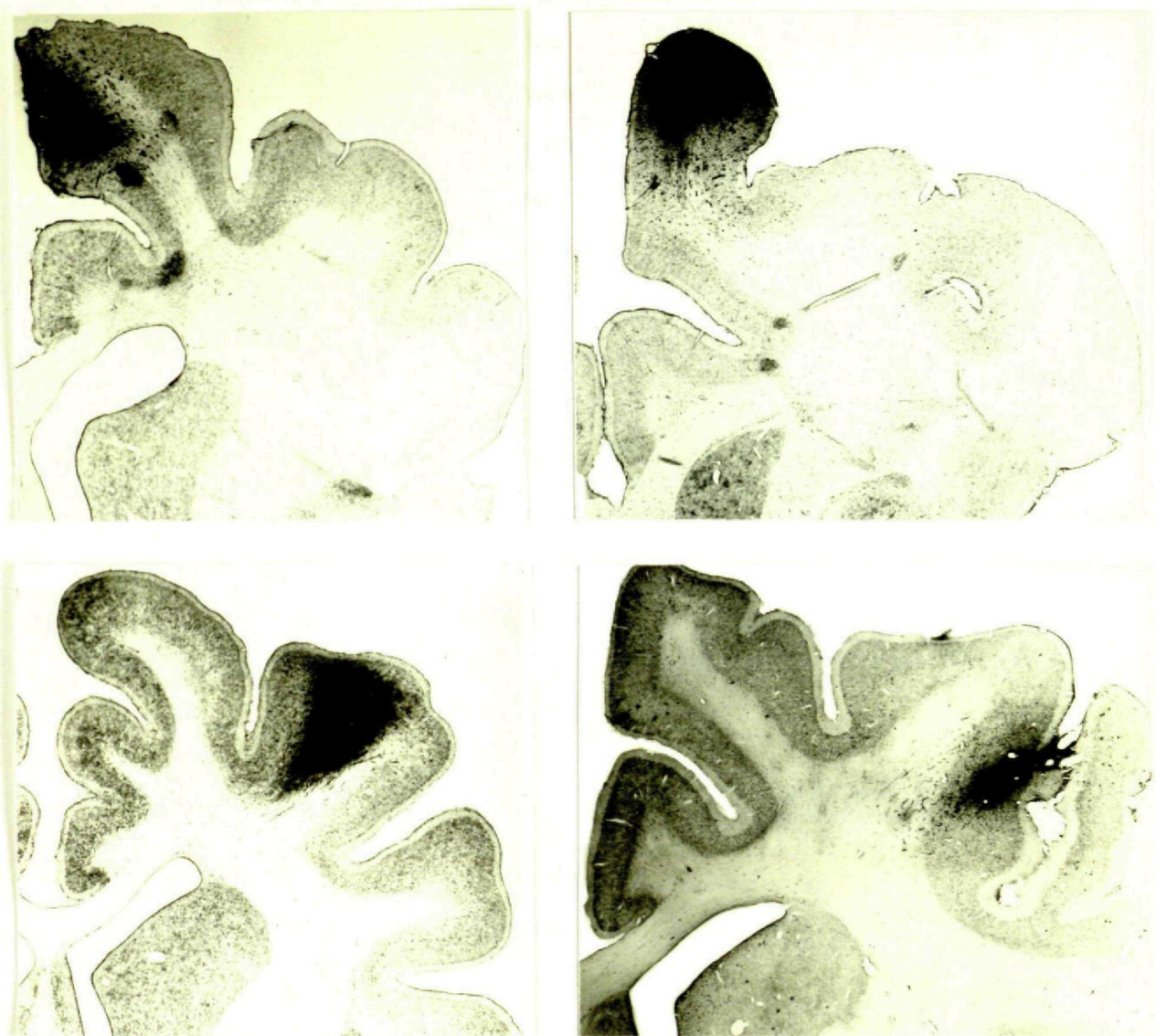


Fig. 8.- Fotomicrografías en campo claro y con poco aumento que muestran cuatro ejemplos de inyecciones de HRP en el área 5, en la cara medial del hemisferio, en el GL, en el GSs, y en el SSs.

a.- Organización topográfica en sentido anteroposterior.

Esta organización se ha evidenciado al comparar los resultados de dos casos que se representan en la fig.9 en los que se inyectó HRP en toda la extensión de las áreas 5a y 5b respectivamente (G-288 y G-450). Se observan diferencias de localización entre los grupos de neuronas que envían sus conexiones al área 5a y los que las envían al área 5b, que se concretan en una tendencia topográfica: la situación de las neuronas que proyectan sobre el área 5a es más ventral y rostral que la de las que proyectan al área 5b, aunque existen sectores intermedios de solapamiento.

b.- Organización topográfica en sentido medio-lateral.

A su vez, esta organización se evidencia al comparar los resultados de dos casos que se representan en la fig.10 en los que se inyectó HRP en el área 5a en el GL y en el GSs respectivamente (G-456 y G-309). Se observa que las neuronas que proyectan al área 5a en el GL ocupan sectores laterales del tálamo, mientras que las que proyectan al GSs ocupan sectores mediales. El mismo tipo de organización topográfica se observa también en las proyecciones talámicas al área 5b, como se observa en la fig.11 en la que se comparan los resultados de dos casos en los que la HRP se inyectó en el área 5b en el GL y en el GSs respectivamente (G-467 y G-476).

3.1.2.- Organización topográfica horizontal o tangencial de las conexiones talamo-corticales del área 5.

Las fibras que las neuronas talámicas envían a la corteza se distribuyen en ésta según una doble organización, i.e. una organización tangencial u horizontal, y una organización radial, vertical o laminar. En este apartado describimos la primera de ellas, referente a la correspondencia areal o topográfica que

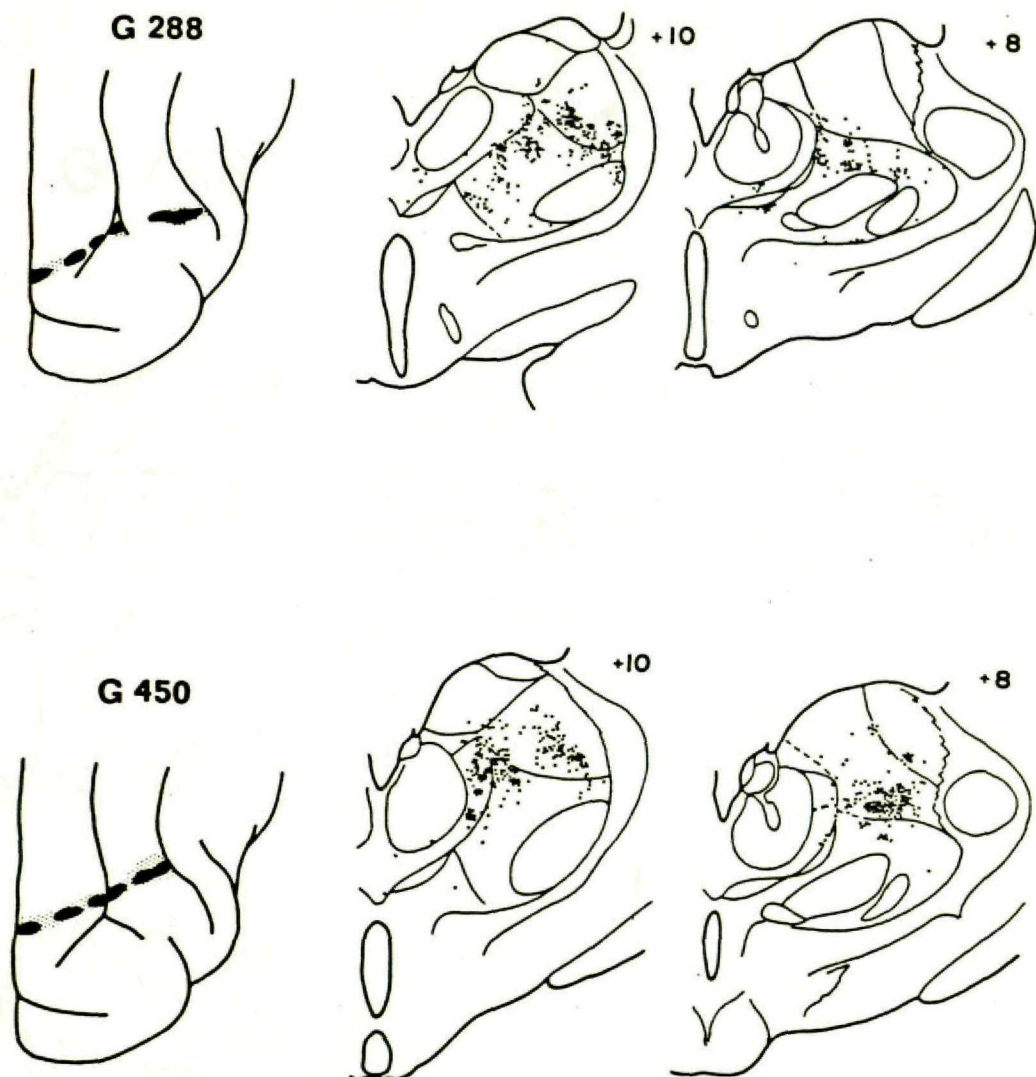


Fig. 9.- Esquema resumen que representa secciones coronales de dos niveles talámicos representativos, de dos casos en los que se han inyectado de forma masiva las áreas 5a (G 288) y 5b (G 450). Las neuronas que proyectan desde el tálamo a dichas áreas están representadas con puntos negros. Obsérvese que las que proyectan al área 5a están situadas en posiciones más ventrales que las que proyectan al área 5b.

G 456

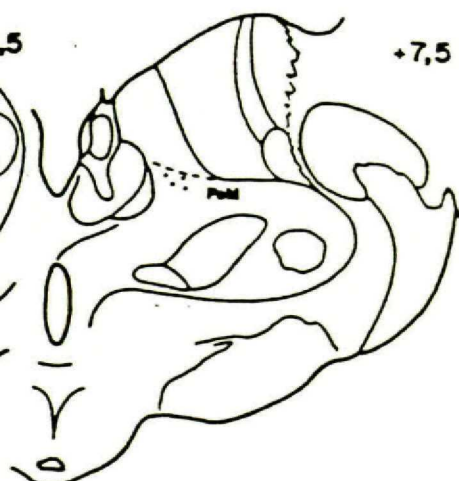
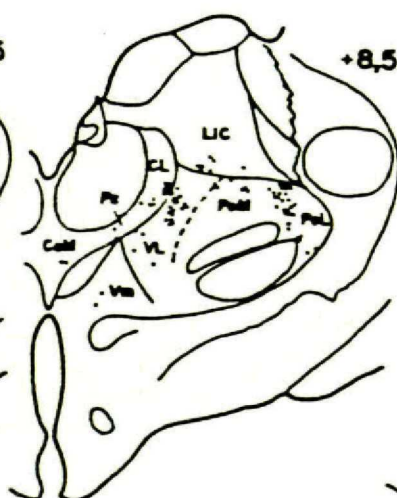
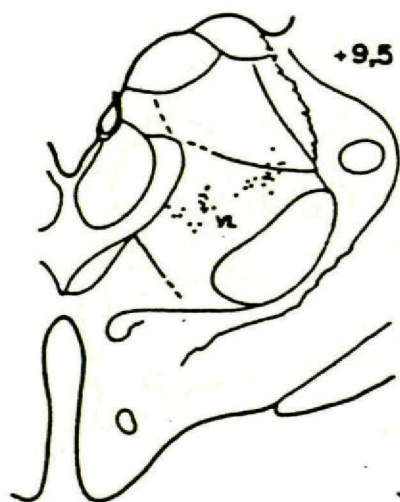
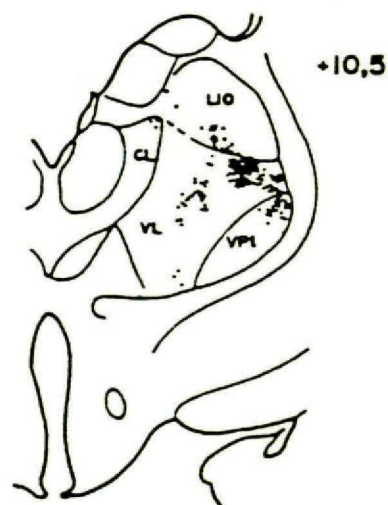
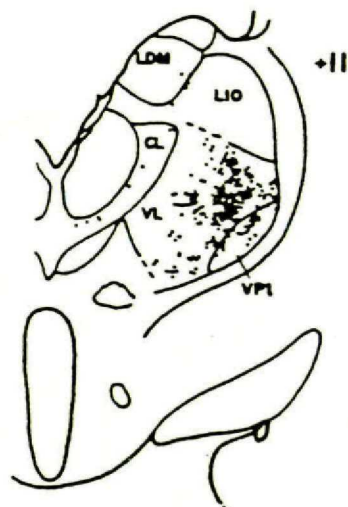
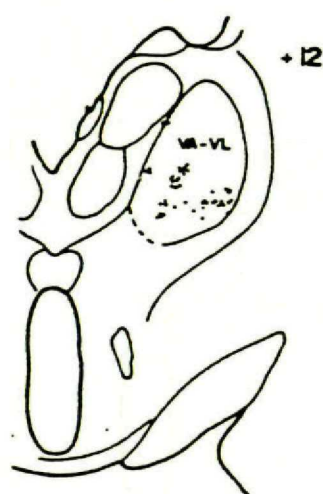
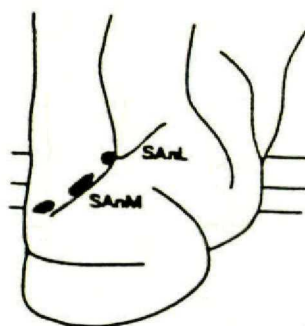


Fig. 10.- Esquemas que representan secciones coronales en varios niveles talámicos. Las neuronas talámicas que proyectan a la parte medial del área 5a (G 456) se presentan con puntos negros. Las neuronas que proyectan a la parte lateral de 5a (G 309) se representan en la siguiente hoja.

G 309

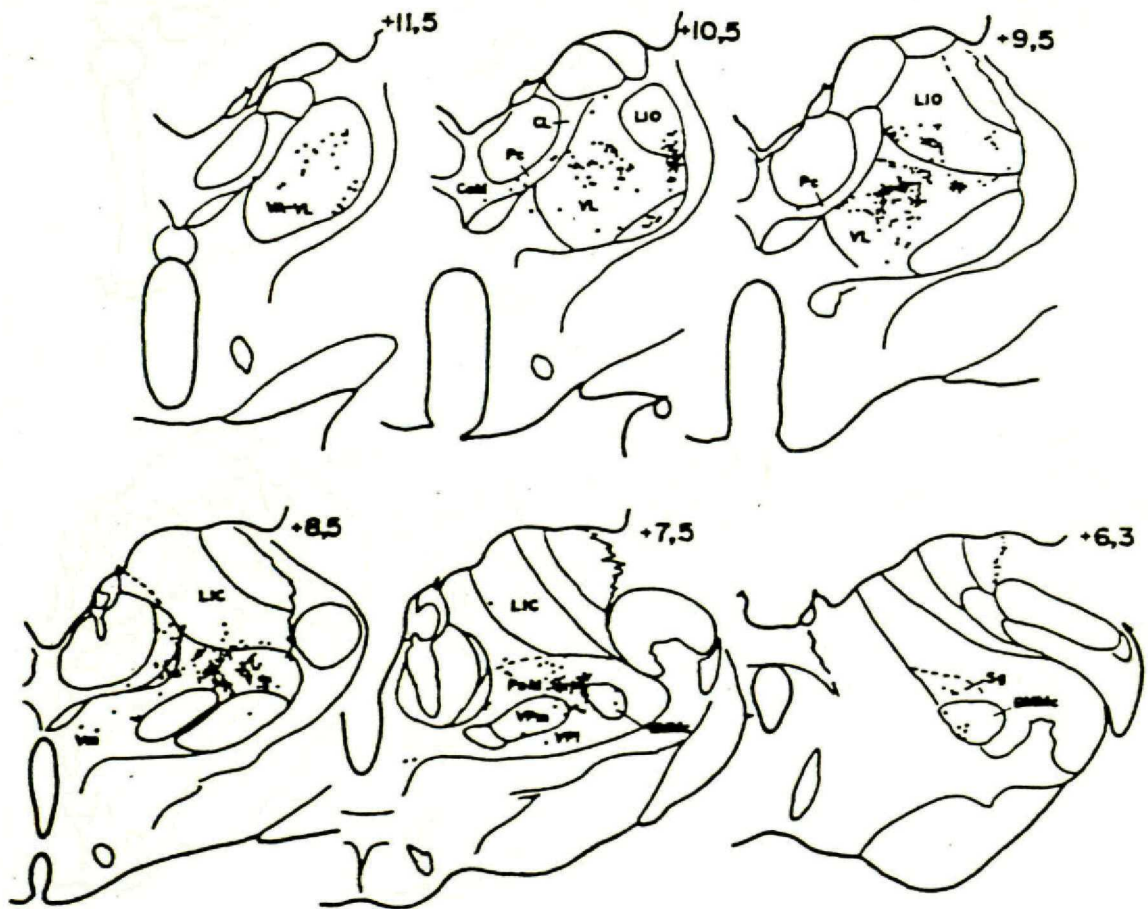
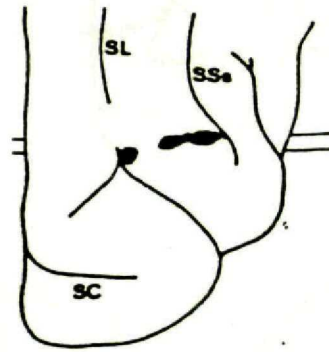


Fig. 10, cont.- Obsérvese que las neuronas que proyectan a la parte medial del área 5a se disponen preferentemente en regiones laterales del tálamo (G 456), mientras que las que proyectan a la parte lateral, se disponen en regiones mediales del tálamo.

G 467

45

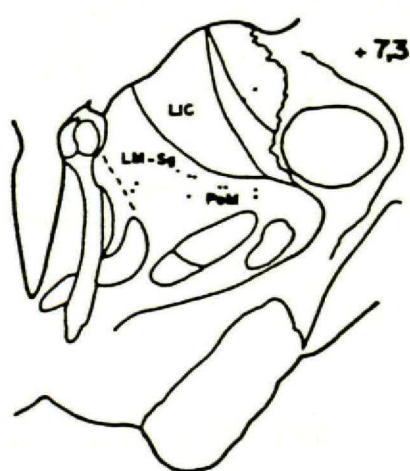
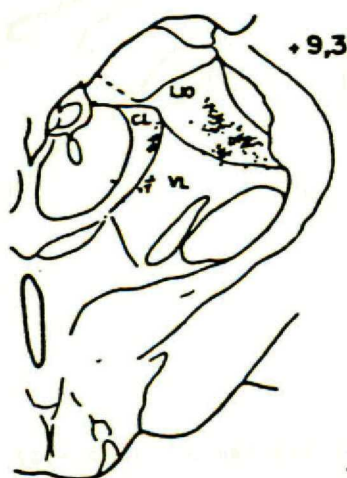
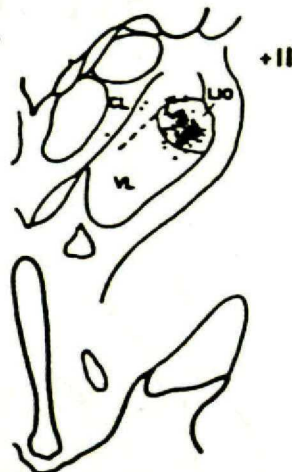
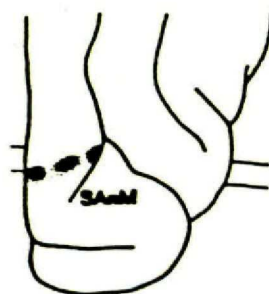


Fig. 11.- Esquemas en los que se representan las neuronas que proyectan a la parte medial del área 5b (G 467) y a la parte lateral (G 476, siguiente hoja).



G 476

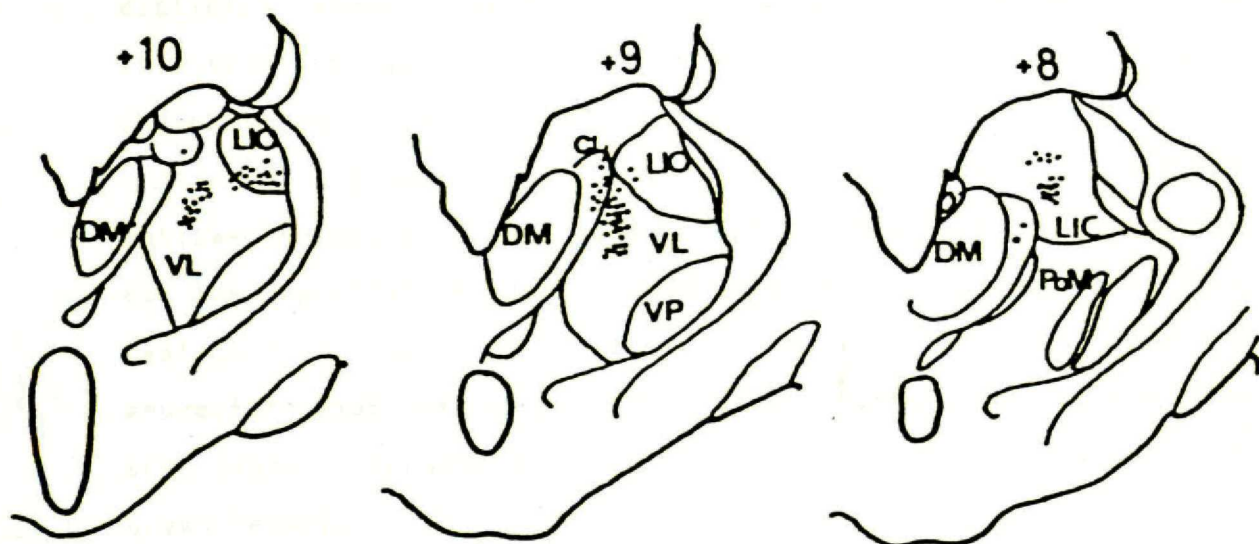


Fig. 11.- cont. Obsérvese que las neuronas talámicas que proyectan a la parte lateral del área 5b están situadas en regiones mediales del tálamo, mientras que las que proyectan a la parte medial del área 5b están situadas en regiones laterales del tálamo.

existe entre la situación del grupo de neuronas talámicas origen de conexiones y la situación en proyección superficial de la terminación de estas proyecciones en la corteza. El segundo tipo de organización será descrito más adelante.

En el apartado anterior ya se han aportado algunos datos sobre la organización tangencial de las proyecciones talámicas al área 5, en sentido amplio. Sin embargo hemos hecho un estudio más detallado de esta organización mediante una serie de inyecciones de pequeñas cantidades de trazadores retrógrados en el área 5 en distintos animales de forma que en conjunto abarcan casi toda la extensión anteroposterior de este área. Los resultados de estos experimentos indican que la tendencia general descrita como organización global se mantiene. Sin embargo, existen algunos matices particulares para cada núcleo talámico sobre la situación de las neuronas marcadas, que depende del lugar donde se haya realizado la inyección, es decir, de la región del área 5 a donde proyecten esas neuronas. Por esta razón describimos la organización tangencial de las proyecciones de cada núcleo o grupo talámico.

a.- Complejo ventral anterior - ventral lateral (VA-VL)

Tanto el área 5a como 5b reciben conexiones de neuronas de la parte más rostral del complejo VA-VL, el núcleo ventral anterior (VA). Estas neuronas forman una banda que se dirige desde la parte más dorsal y lateral del núcleo hacia la lámina medular interna (figs. 12 a 19). Caudalmente, la parte medial de esta población de neuronas se suele continuar con la población de neuronas del núcleo ventral lateral (VL), que es el que ocupa la parte caudal del complejo.

La localización de la población neuronal que proyecta desde VL es notablemente variable dependiendo de la zona del área 5a o 5b explorada. Por ejemplo, la parte espinal de VL (VLsp) proyecta sólo al área 5a, y de forma más abundante a la zona anterior de éste área (figs.12, 13 y 21), mientras que no proyecta al área 5b. Por otro lado, la parte de VL inmediatamente dorsal a VLsp envía conexiones en abundante cantidad al área 5a y en mucha menor cantidad a la zona más anterior de 5b (figs.12 a 14). Por último, la parte más dorsal o dorsomedial de VL envía gran número de conexiones a 5b y en escasísima cantidad a 5a (figs.15, 17 y 19b).

Además, observamos que se mantiene la organización topográfica global, tanto en sentido medio-lateral como en sentido anteroposterior. Por un lado, la parte lateral de VL es la que envía mayor número de conexiones a las zonas mediales del área 5 (fig.18) tanto en el GL como en la cara medial del hemisferio, mientras que la parte medial de VL se conecta preferentemente con las zonas laterales de 5a y 5b en el GSs (figs.12 a 17). Por otro lado, la parte ventral de VL (VLsp y la parte adyacente del núcleo, fig. 21) envía conexiones en gran cantidad al área 5a (rostral en la corteza), mientras la parte dorsal proyecta abundantemente sobre el área 5b (de localización más posterior en la corteza, fig. 19b). Más aún, el "desplazamiento" ventro-dorsal o medio-lateral de las neuronas que proyectan desde VL es gradual, a medida que proyectan con más intensidad a zonas más posteriores o más mediales del área 5 (comparense sucesivamente las figuras 12 a 17, que se han ordenado según la localización de la inyección del trazador, en sentido anteroposterior).

b.- Complejo lateral posterior-pulvinar (LP-Pu)

De todas las subdivisiones de este complejo el núcleo lateral intermedio (LI) es el que más conexiones envía al área 5. Sin embargo, la localización de las neuronas que proyectan al área 5a es también distinta de la de las que proyectan a 5b y, dentro de éstas, la localización de las neuronas que proyectan al GL es distinta de la de las que proyectan al GSs.

Las neuronas que proyectan al área 5a están comprendidas dentro de los límites de la subdivisión más rostral de LI, núcleo lateral intermedio oral (LIO). Estas están localizadas en la parte ventral del núcleo a modo de prolongación de la población "proyectante" de VL (figs.10, 12, 13, 14 y 21). La distribución de las conexiones de este núcleo en el área 5a se entiende mejor en un esquema como el que se muestra en la fig. 20, en el que se han reconstruido bidimensionalmente los niveles anteroposteriores de LI y se han representado separadamente las "regiones proyectantes" a 5a y a 5b, en el GL y en el GSs, tomando los casos experimentales más representativos. Así observamos que la población de neuronas de LI que proyectan al área 5a en el GL (G-456) es más o menos continua en sentido anteroposterior, y está concentrada en la parte central del núcleo, y que la población neuronal que proyecta a 5b, también en el GL (G-467), es más abundante y ocupa una banda continua que se extiende desde el polo rostral de LIO hasta la parte más rostral de la subdivisión caudal de LI, LIC, en la que penetra (ver también figs.11,15,16,17, y 21). Además esta banda ocupa una posición más dorsal que la de la población que proyecta a 5a. Por otro lado, también observamos que las neuronas que proyectan a 5a en el GSs (G-309) ocupan dos bandas del núcleo, una rostral y otra más

GA 152

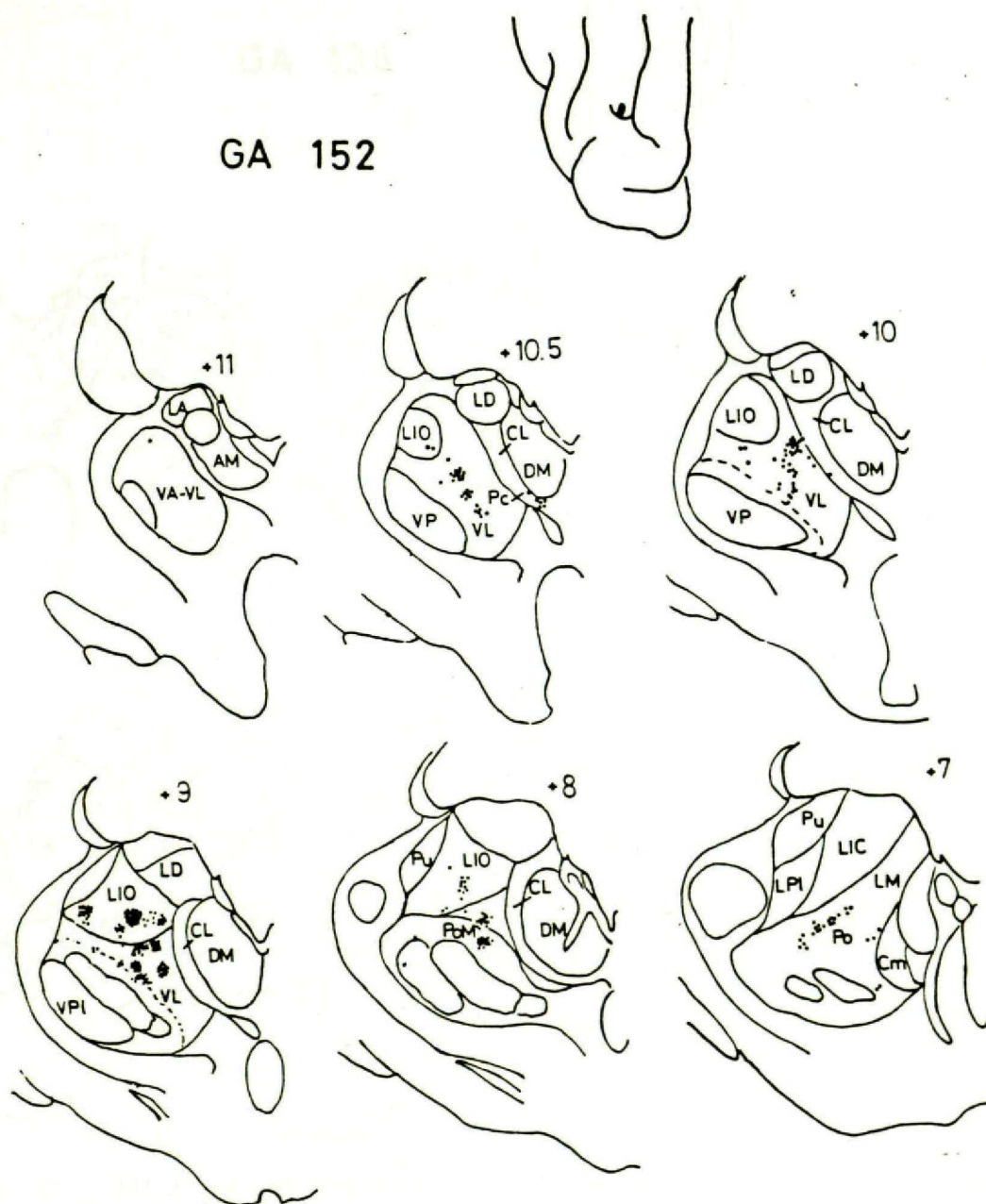


Fig. 12.- En esta figura y en las siguientes (hasta la fig. 18) se representan las neuronas talámicas marcadas después de pequeñas inyecciones de trazadores retrógrados en diversos puntos de las áreas 5a y 5b. GA 152: situación de las neuronas talámicas que proyectan a la parte anterior del área 5a en el GSs. Trazador: FB.

GA 138

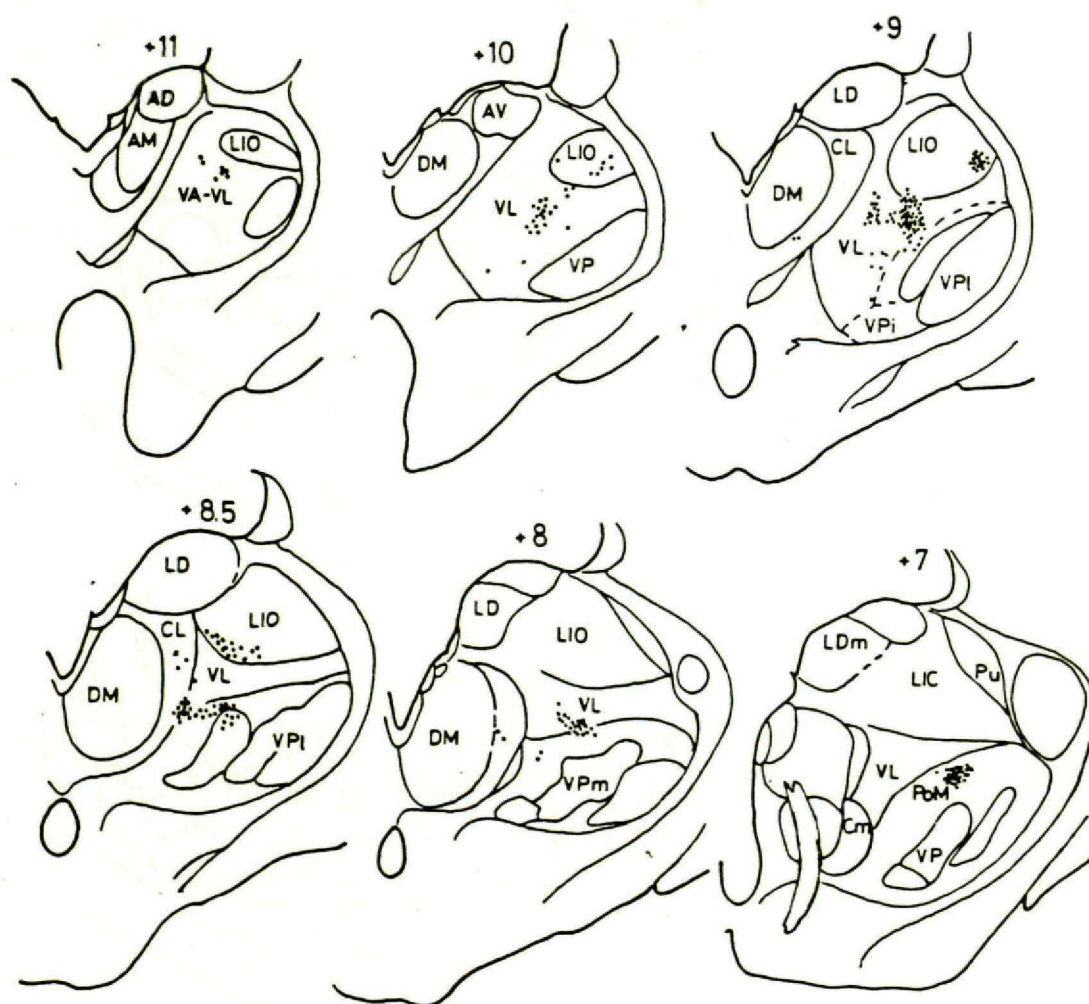
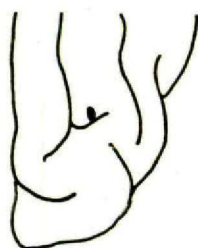


Fig. 13.- Situación de las neuronas talámicas que proyectan a la parte anterior del área 5a en el GSs. Trazador: FB. Obsérvese que la situación de las neuronas es similar a la de la figura anterior.

GA 146

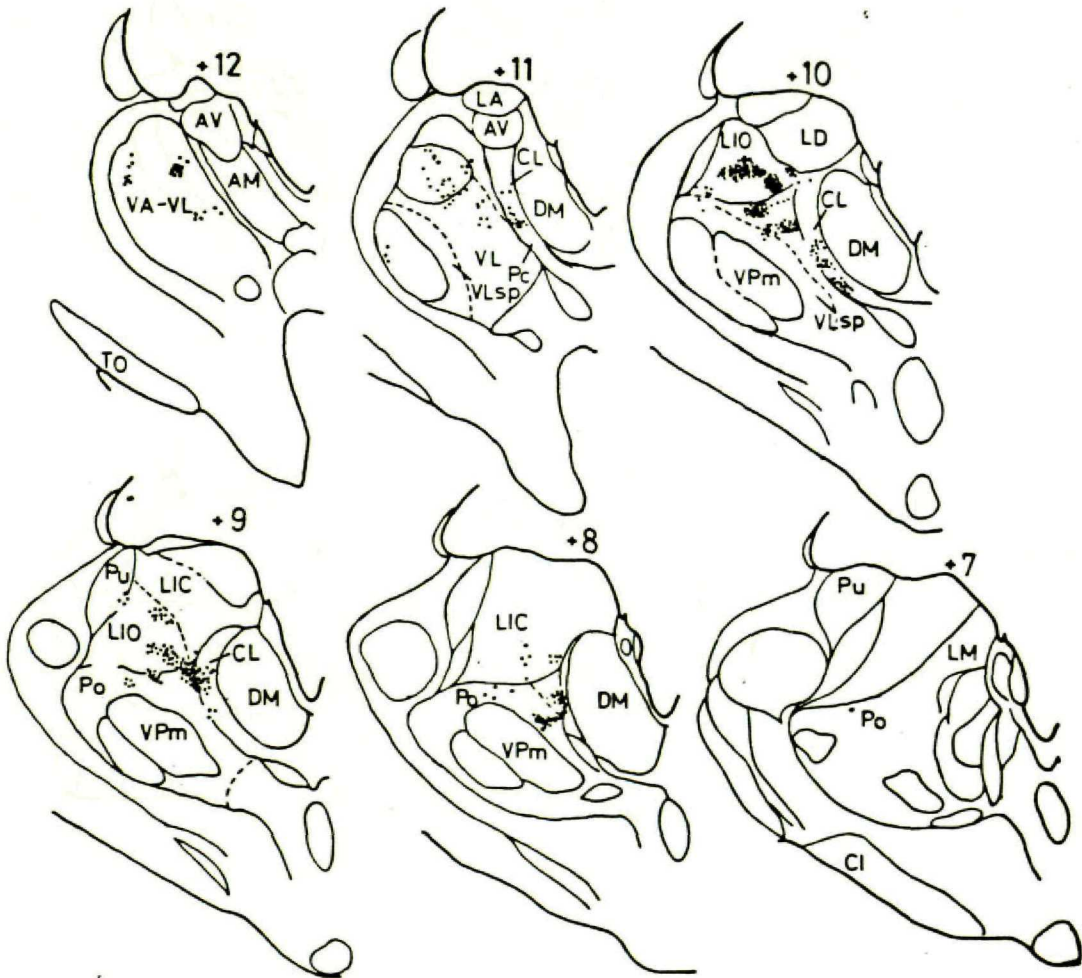
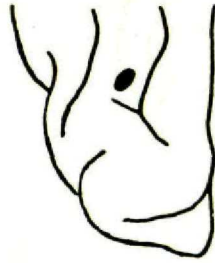


Fig. 14.- Situación de las neuronas talámicas que proyectan a la región límite entre las áreas 5a y 5b en el GSe. Obsérvese que existe un grupo de neuronas en situación ventral, que proyectan a la parte posterior del área 5a, y que aparecen grupos de neuronas en situación más dorsal (compárese con las figuras anteriores), que proyectan al área 5b. Trazador: FB.

G 686

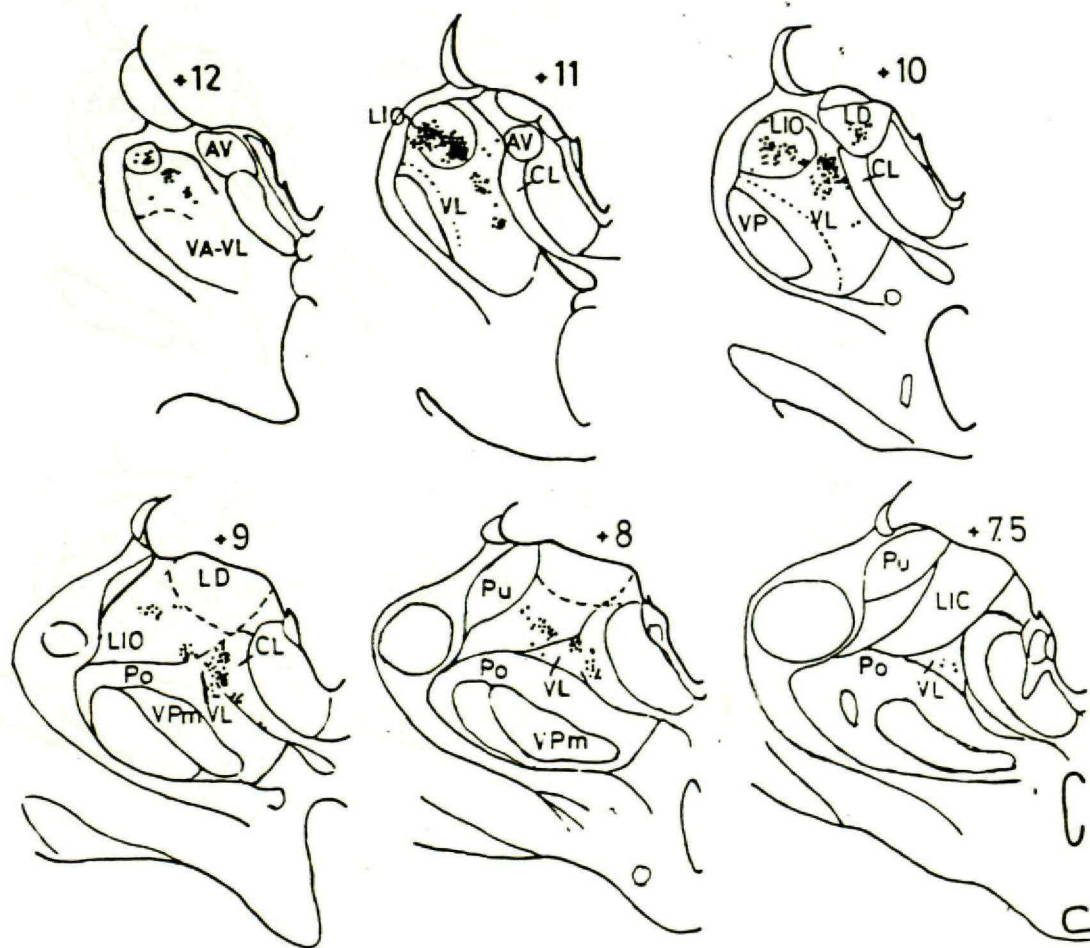
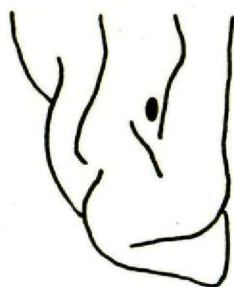


Fig. 15.- Situación de las neuronas talámicas que proyectan al área 5b en el GSs. Obsérvese que es más dorsal que las representadas en las figs. 13 y 14, y que se observan algunas neuronas en el núcleo LD. Trazador: HRP-WGA.

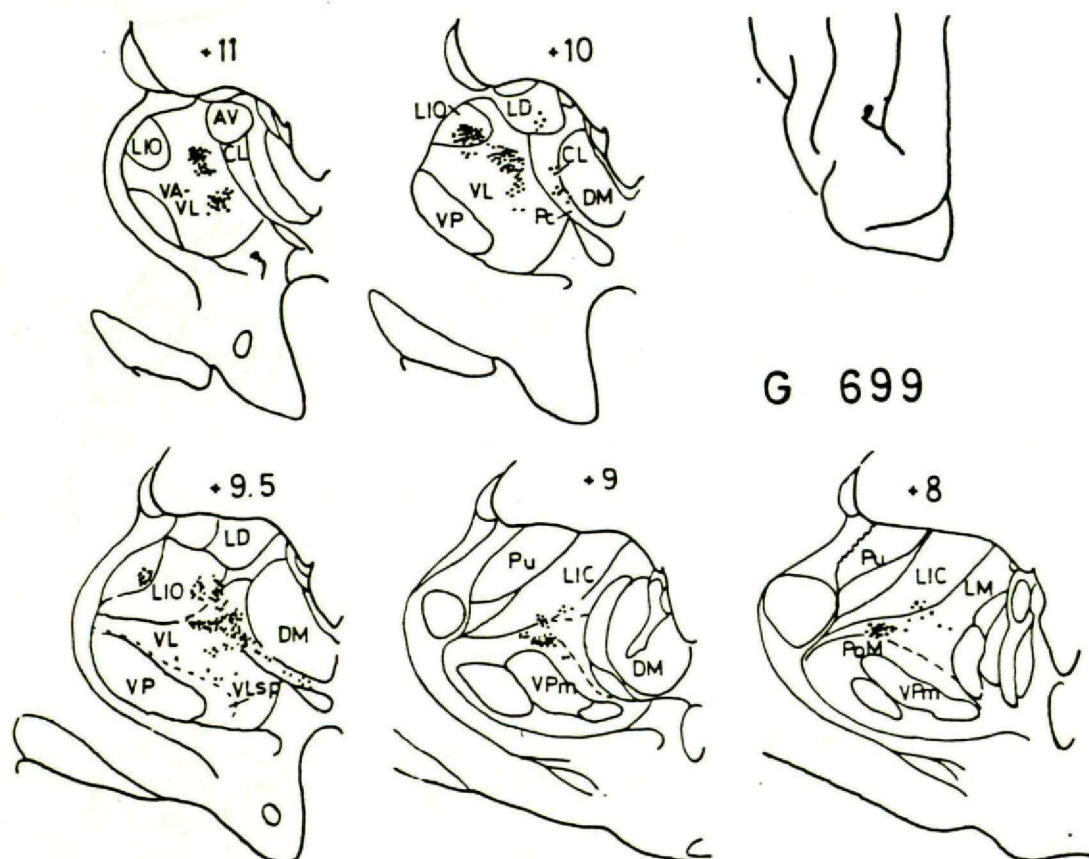
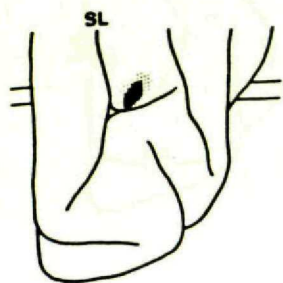


Fig. 16.- Situación de las neuronas talámicas que proyectan al área 5b en el GSs. Obsérvese que aparece un grupo de neuronas en la parte ventral y medial del núcleo Pu. Trazador: HRP-WGA.



G 540

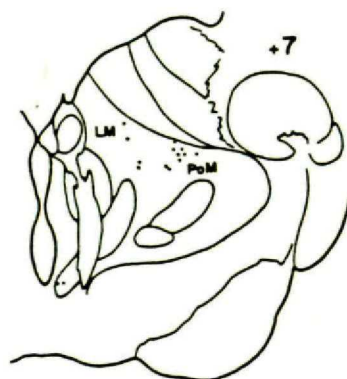
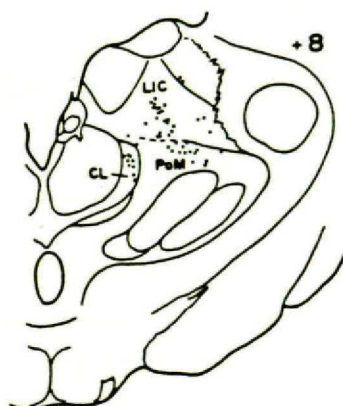
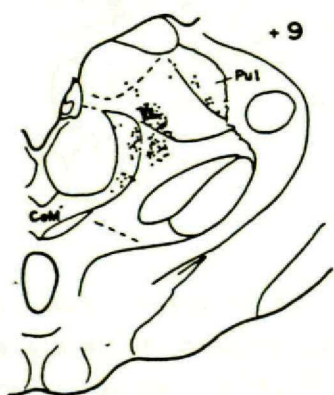
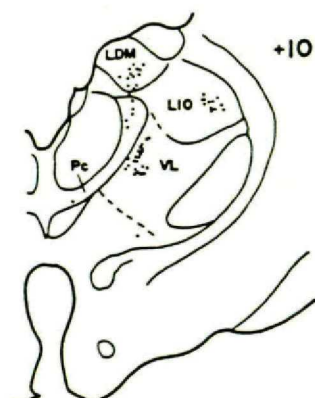
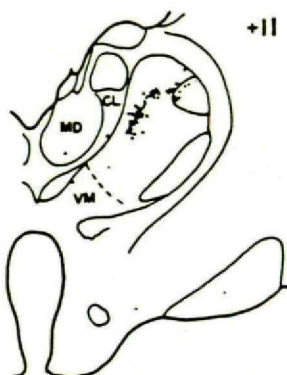
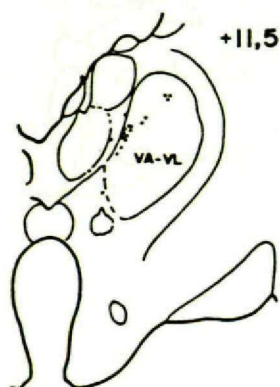
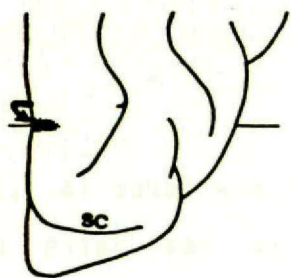


Fig. 17.- Situación de las neuronas talámicas que proyectan al área 5b en el GSs. Trazador: HRP



G 543

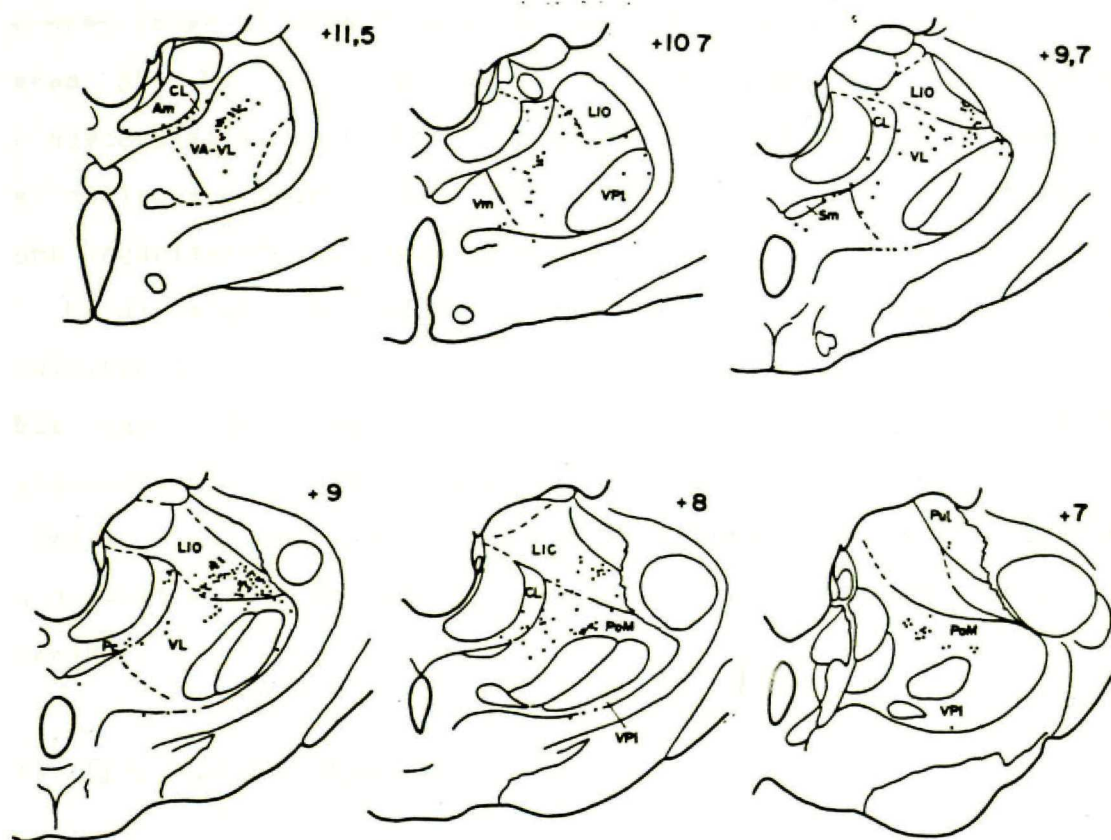


Fig. 18.- Situación de las neuronas talámicas que proyectan al área 5b en la cara medial del hemisferio. Obsérvese que es muy parecida a la de las mostradas en la fig 14. Trazador: HRP.

caudal, al igual que las que proyectan a 5b (G-476) en el GSs, aunque éstas son de localización más dorsal y posterior, y penetran en la parte más rostral de LIC.

La división lateral medial del complejo (LM) envía muy pocas proyecciones al área 5, y éstas se concentran sobre todo en el área 5b. La localización de las neuronas que envían estas proyecciones es muy ventral en el núcleo, en la unión de LM con el núcleo supragenículado, LM-Sg (figs. 15 a 17), y no muestran una organización topográfica clara.

La división más caudo-lateral del complejo es el núcleo pulvinar (Pu). Este núcleo sólo envía conexiones al área 5b en el GSs desde el límite con el área 5a, y la proyección es más abundante cuanto más posterior es la zona de 5b hacia la que se dirige. Las neuronas que emiten estas proyecciones se sitúan en una banda medial en el núcleo que solo ocupa la parte más ventral.

c.- Complejo posterior (Po)

El complejo posterior del tálamo envía un gran número de conexiones a las áreas 5a y 5b. La organización de estas conexiones no es fácil de entrever en los cortes coronales. Aún así, se observa que la población de neuronas de Po que proyecta a 5a es más abundante que la que proyecta a 5b, (comparense las figs. 10,11,12,13,14 y 23 con las figs. 15,16,17 y 19b), y que es la división medial del complejo, PoM, la que mayor número de conexiones envía, siendo mucho menos abundante la proyección desde la división lateral, PoL, y desde la división intermedia, PoI.

La organización topográfica de las conexiones de PoM al área 5

se ha estudiado de forma cuantitativa. En la fig. 22 se muestra en forma de histogramas la distribución relativa del total de neuronas de PoM en cinco niveles talámicos anteroposteriores (+8.5 - +6.5), para ocho casos experimentales que se han ordenado de acuerdo a la localización anteroposterior del área cortical afectada por la inyección del trazador, de forma que el primero representa la inyección más anterior en 5a y el último la más posterior en 5b. Observamos que los niveles anteriores de PoM tienden a enviar sus proyecciones preferentemente a las zonas caudales de 5a, mientras que los niveles posteriores tienden a enviarlas preferentemente a las zonas rostrales de 5a. Esta organización se confirma con los datos del caso GA-147, en el que se inyectó una cantidad muy pequeña de un marcador anterógrado (PHA-L) en PoM a nivel +7 (fig.24). Se observan fibras terminales en niveles muy anteriores del área 5a, y no en los posteriores ni en el área 5b.

La proyección desde PoL es mucho menos abundante que la de PoM y sólo se observa cuando se inyecta de forma masiva el área 5a en el GL (fig.10, G-456, y fig. 23b). Así mismo, la división ventral posteroinferior de Po, VPI, envía también proyecciones al área 5 que se concentran sobre todo en el área 5b en la cara medial del hemisferio, siendo muy escasas en el resto del área.

d.- Núcleos intralaminares

Los núcleos intralaminares desde donde parte el mayor número de conexiones al área 5 de este complejo son el central lateral (CL), y el paracentral (Pc). Los núcleos central medial (CeM) y centromediano (CM) también participan de esta proyección, pero en muy pequeño grado (figs. 12 a 18). La proyección desde CL procede de las neuronas pequeñas y grandes de la parte anterior del núcleo y de las neuronas grandes de la parte posterior (fig.

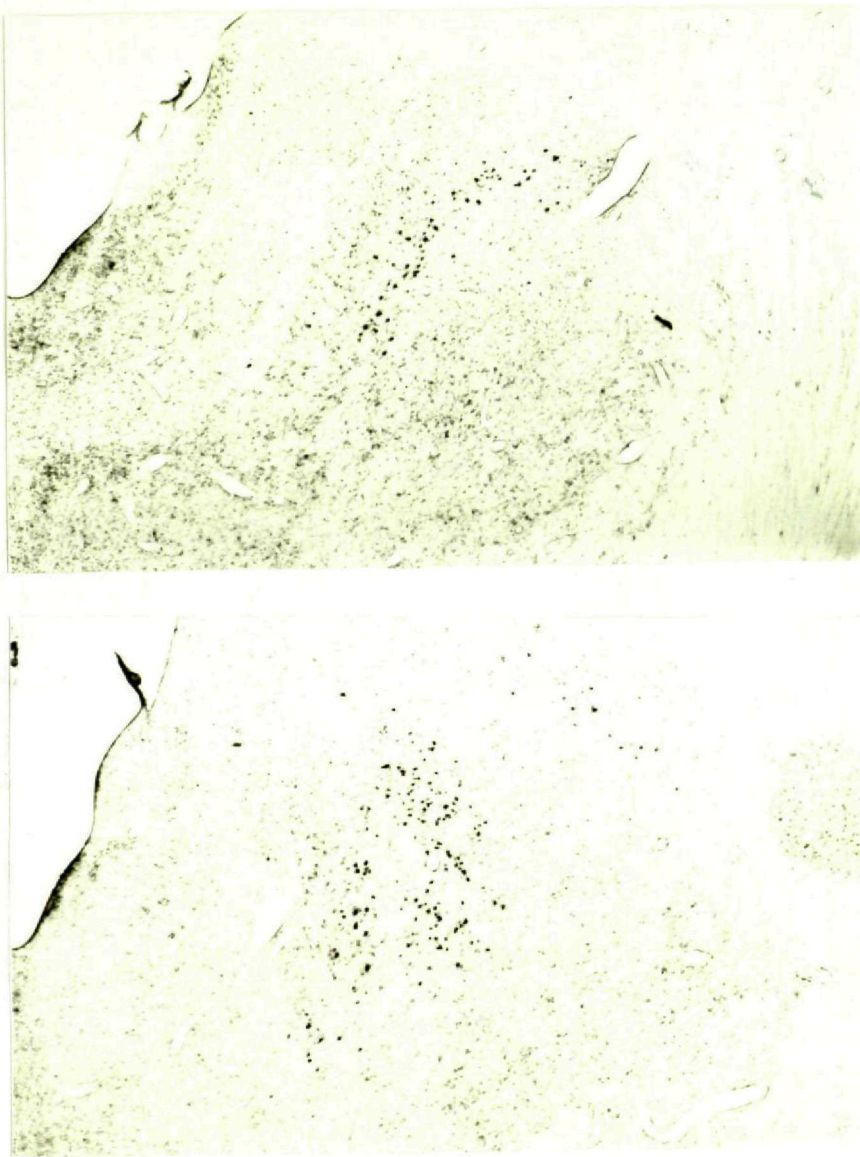


Fig. 19.- Fotomicrografías en campo claro y a pequeño aumento que muestran neuronas marcadas con HRP que proyectan al área 5b tomadas del caso G 450. En la imagen superior se muestran neuronas marcadas en la parte rostral de VA-VL, y en la imagen inferior, en planos más posteriores, en la parte dorsal de VL y en CL, LI0, y Pu.

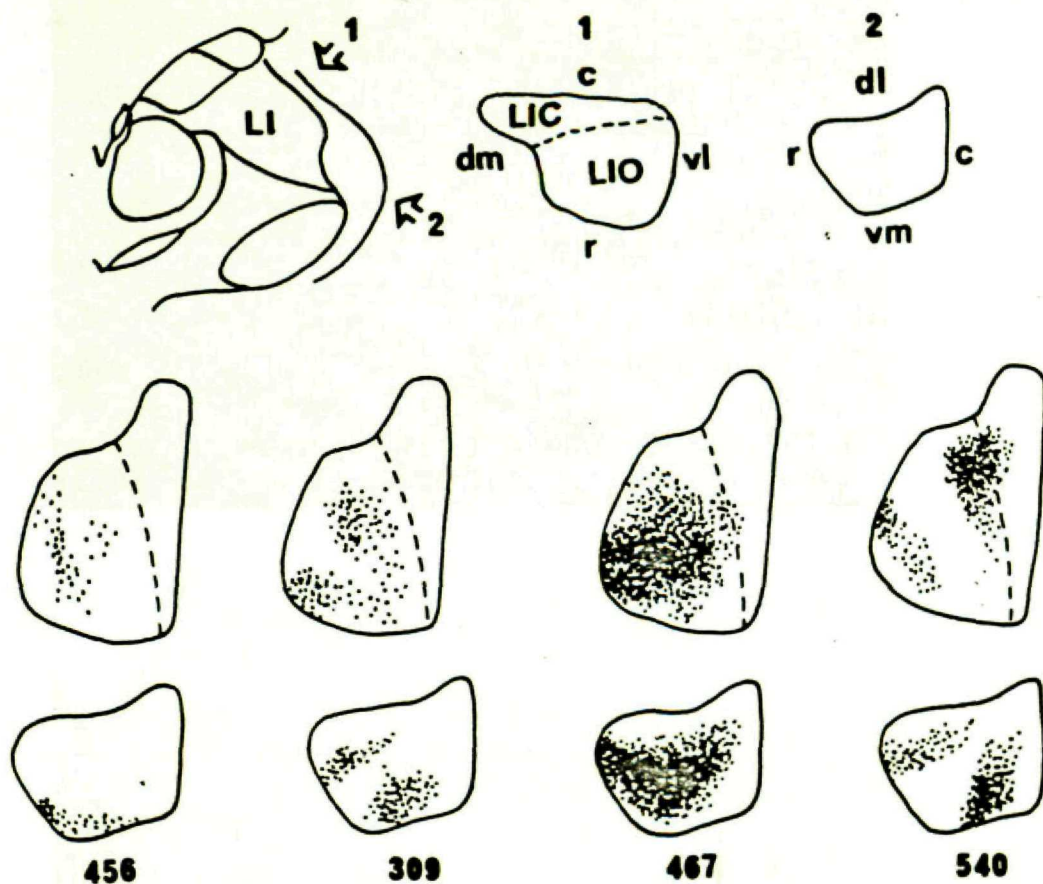


Fig. 20.- Esquemas que muestran la distribución aproximada de las neuronas de LIO y LIC marcadas después de inyecciones masivas de HRP en cuatro casos, en los que se afectó el área 5a en el GL (G 456), el área 5a en el GSs (G 309), el área 5b en el GL (G 467), y el área 5b en el GSs (G 476). En la parte superior se representan una sección coronal del tálamo y dos reconstrucciones espaciales de LI desde las perspectivas dorsolateral (1), y ventrolateral (2). c: caudal, dl: dorsolateral, r: rostral, vl: ventrolateral, vm: ventromedial. La situación aproximada de las neuronas marcadas se muestra en forma de "nubes" de puntos en reconstrucciones similares, en la parte inferior de la figura.

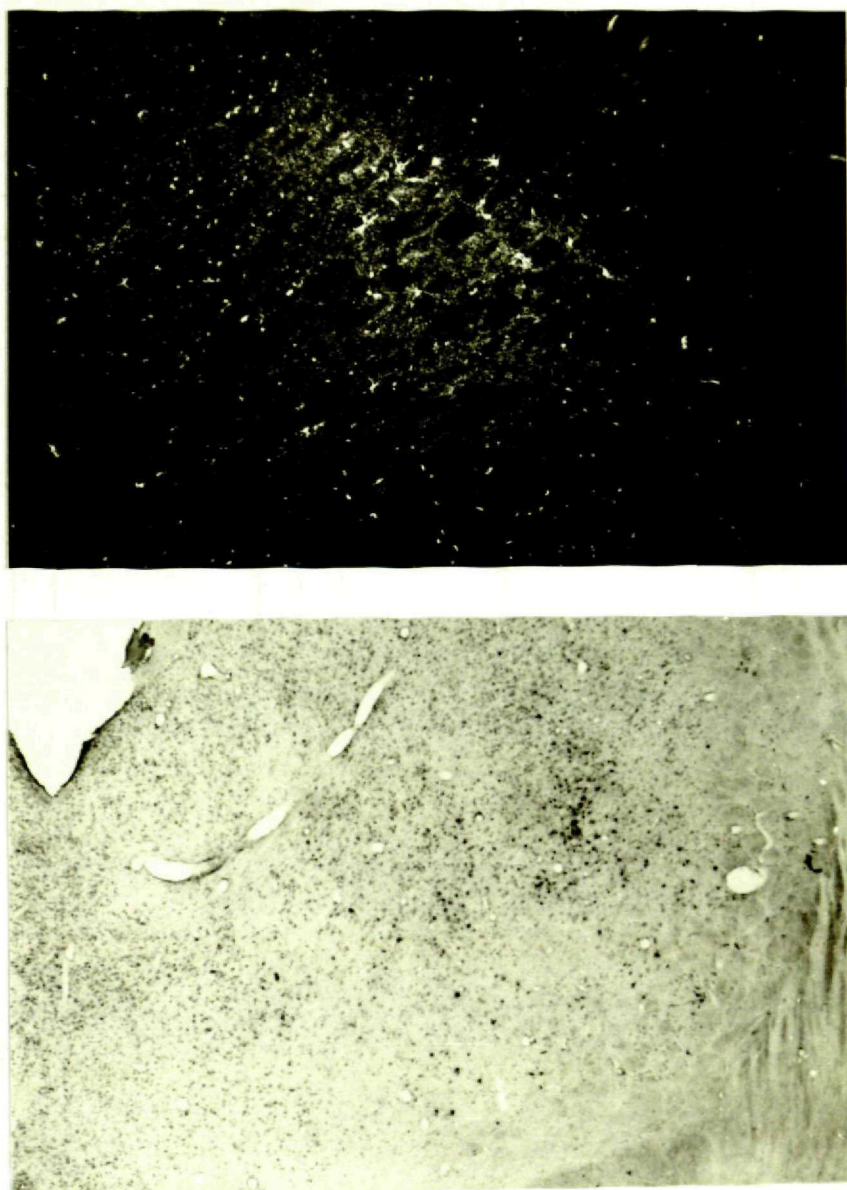


Fig. 21.- La imagen superior muestra una fotomicrografía realizada en campo oscuro de un sector lateral del tálamo a nivel de la parte caudal de LI0. Se observan numerosas neuronas marcadas con HRP que proyectan al área 5b en la cra medial del hemisferio (G 540). Además, se observa un fino y denso precipitado debido al transporte anterógrado de la HRP. La imagen inferior muestra una fotomicrografía realizada en campo claro y con pequeño aumento, en la que se observan neuronas marcadas con HRP en la parte ventral de LI0 y en VLsp que proyectan al área 5a (G 456).

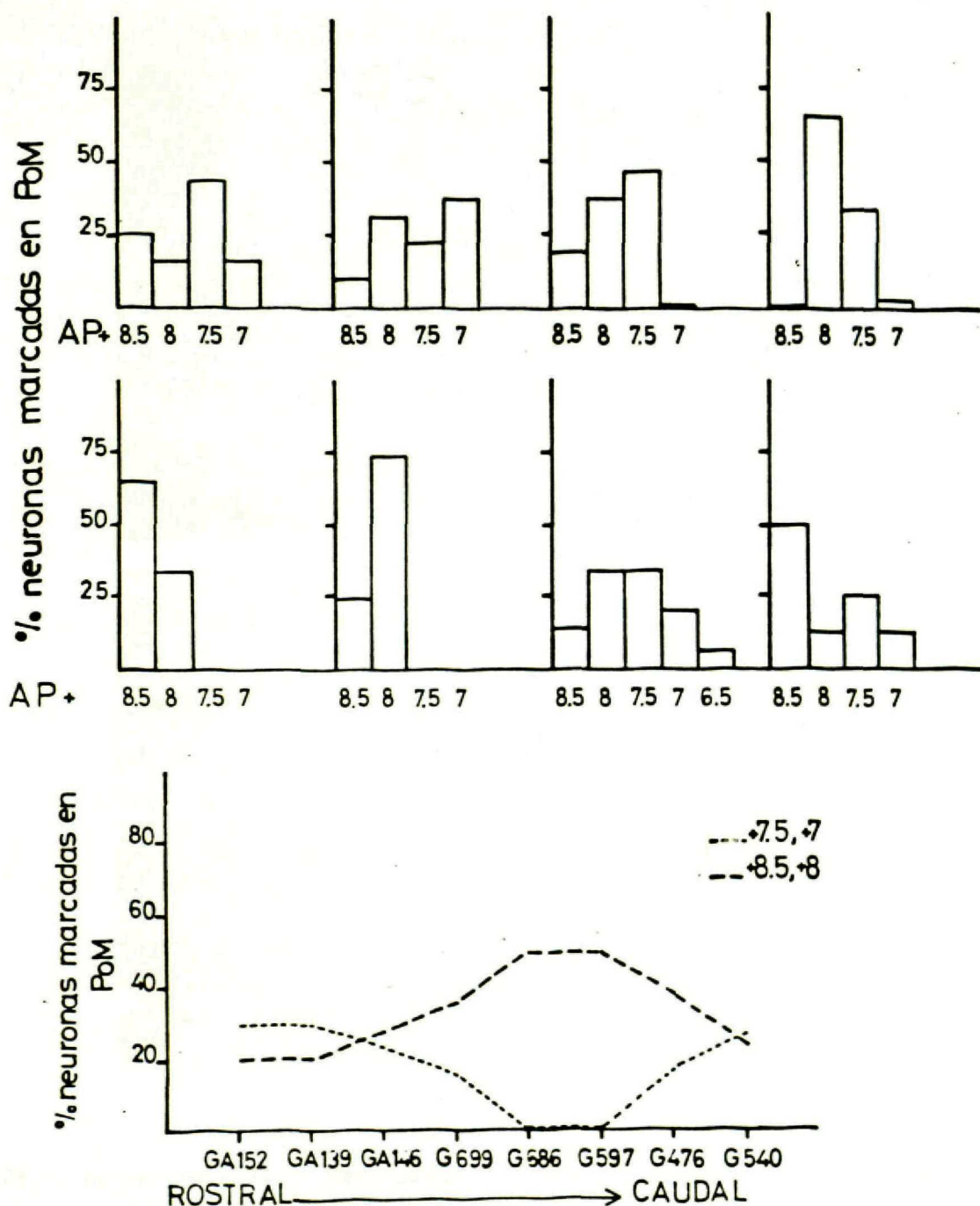


Fig. 22.- En la parte superior de la figura se muestran los histogramas de distribución relativa del total de neuronas marcadas en PoM en cinco niveles talámicos anteroposteriores, en los ocho casos representados en las figs. 12-17. En la parte inferior, se muestran los porcentajes respectivos que representan en cada caso los niveles anteriores de PoM (+8.5 y +8), y los niveles posteriores (+7.5 y +7), con respecto a la zona cortical a la que proyectan.

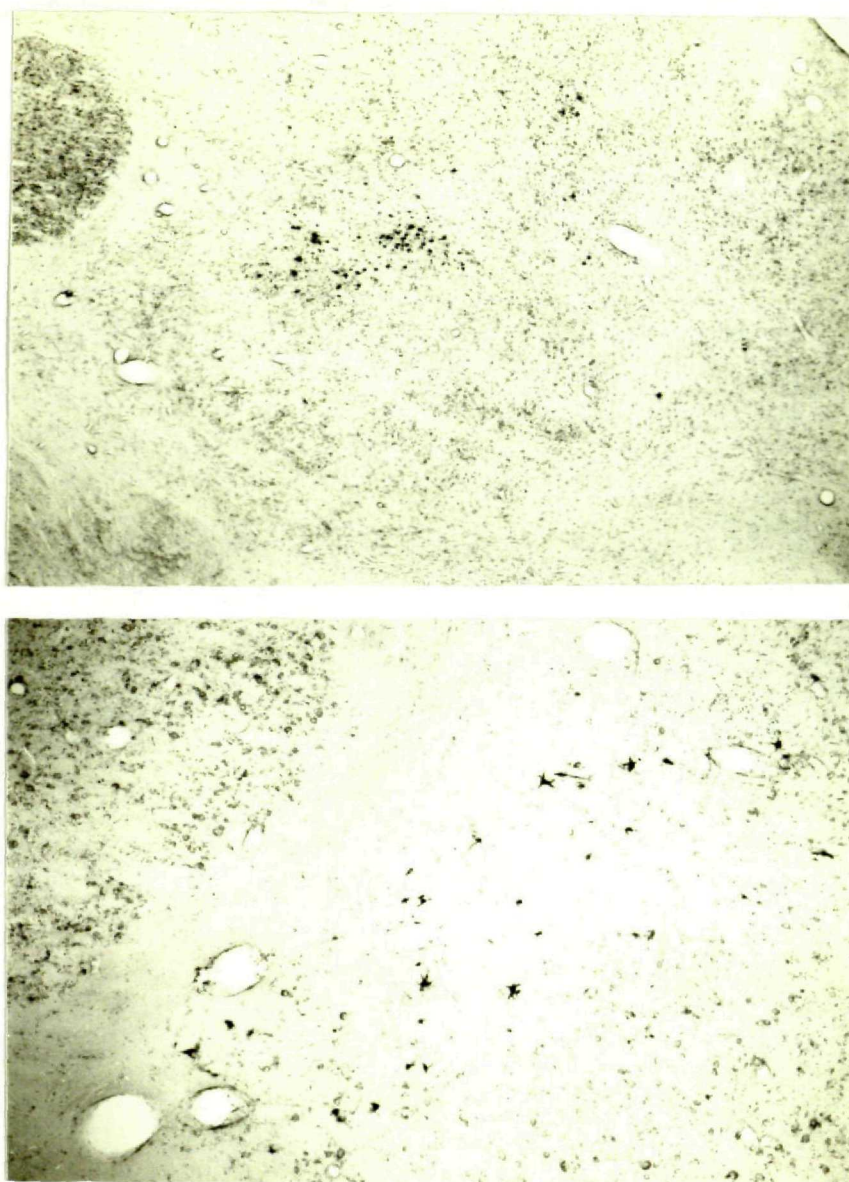


Fig. 23.- Fotomicrografías realizadas en campo claro. La imagen superior muestra una población de neuronas marcadas con HRP en PoM que proyectan al área 5a en el GSs (G 309). La imagen inferior muestra neuronas marcadas con el mismo trazador en PoL, que proyectan al área 5a (G 288).

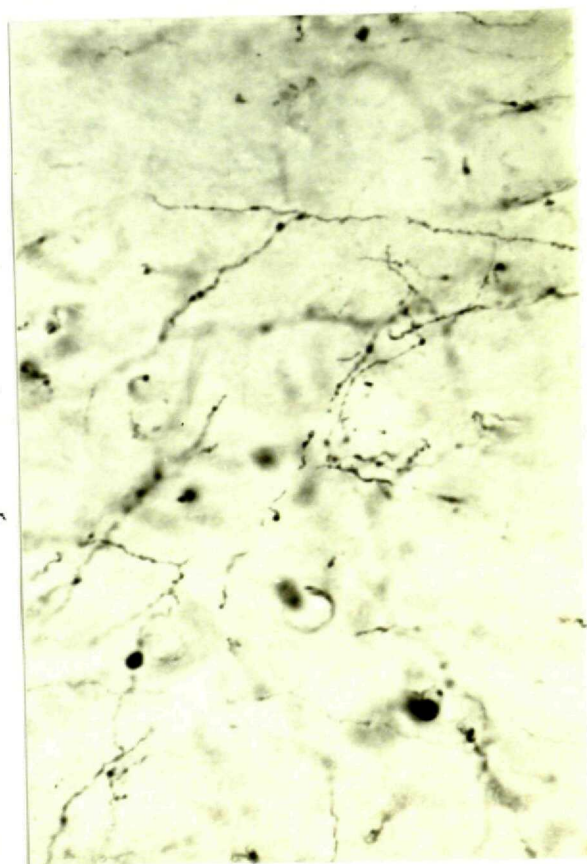
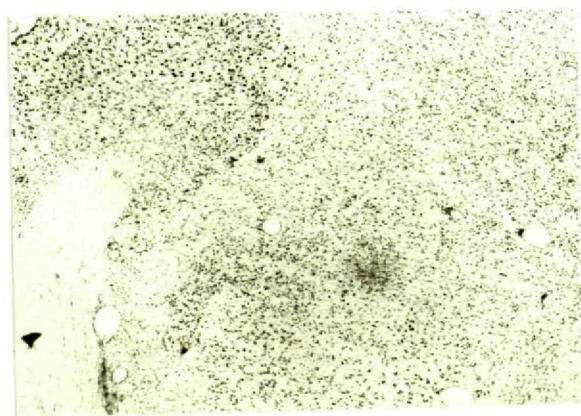
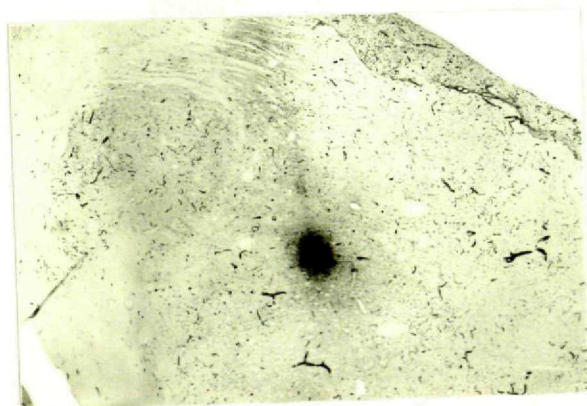
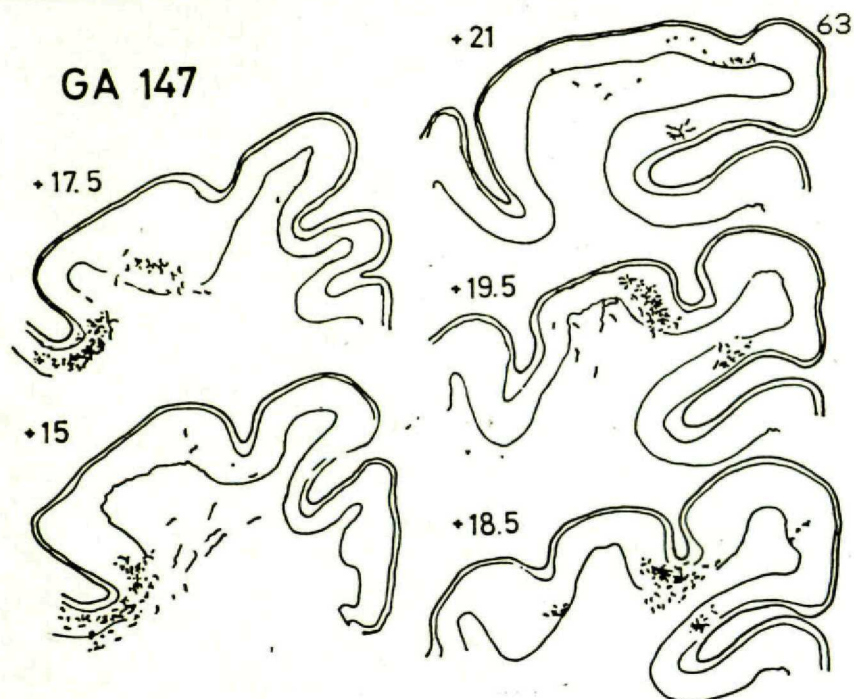


Fig. 24.- Composición en la que se muestran los resultados de una inyección de PHA-L realizada por medios iontoforéticos en PoM. Las imágenes de la izquierda muestran el foco de la inyección en una sección coronal sin contratinción, y en la sección adyacente contrateñida con Violeta de Cresilo. La imagen de la derecha muestra un ejemplo de las fibras y botones terminales que se observan en el área 5. La imagen superior muestra un esquema de la distribución de estas fibras terminales en el área 5. Obsérvese que éstas se distribuyen en las capas III-IV, y no alcanzan la capa I.

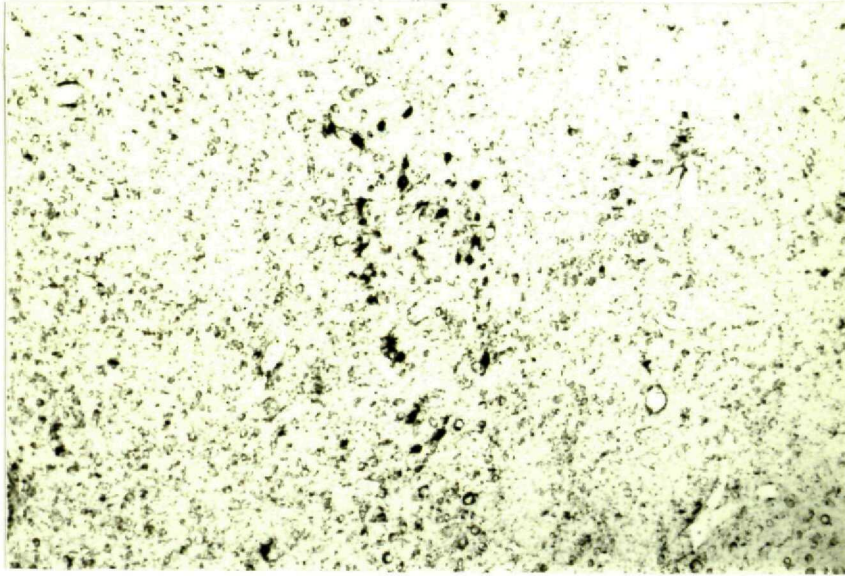


Fig. 25.- Fotomicrografia realizada en campo claro en la que se observan neuronas grandes y pequeñas de CL marcadas con HRP, que proyectan al área 5b (G450).

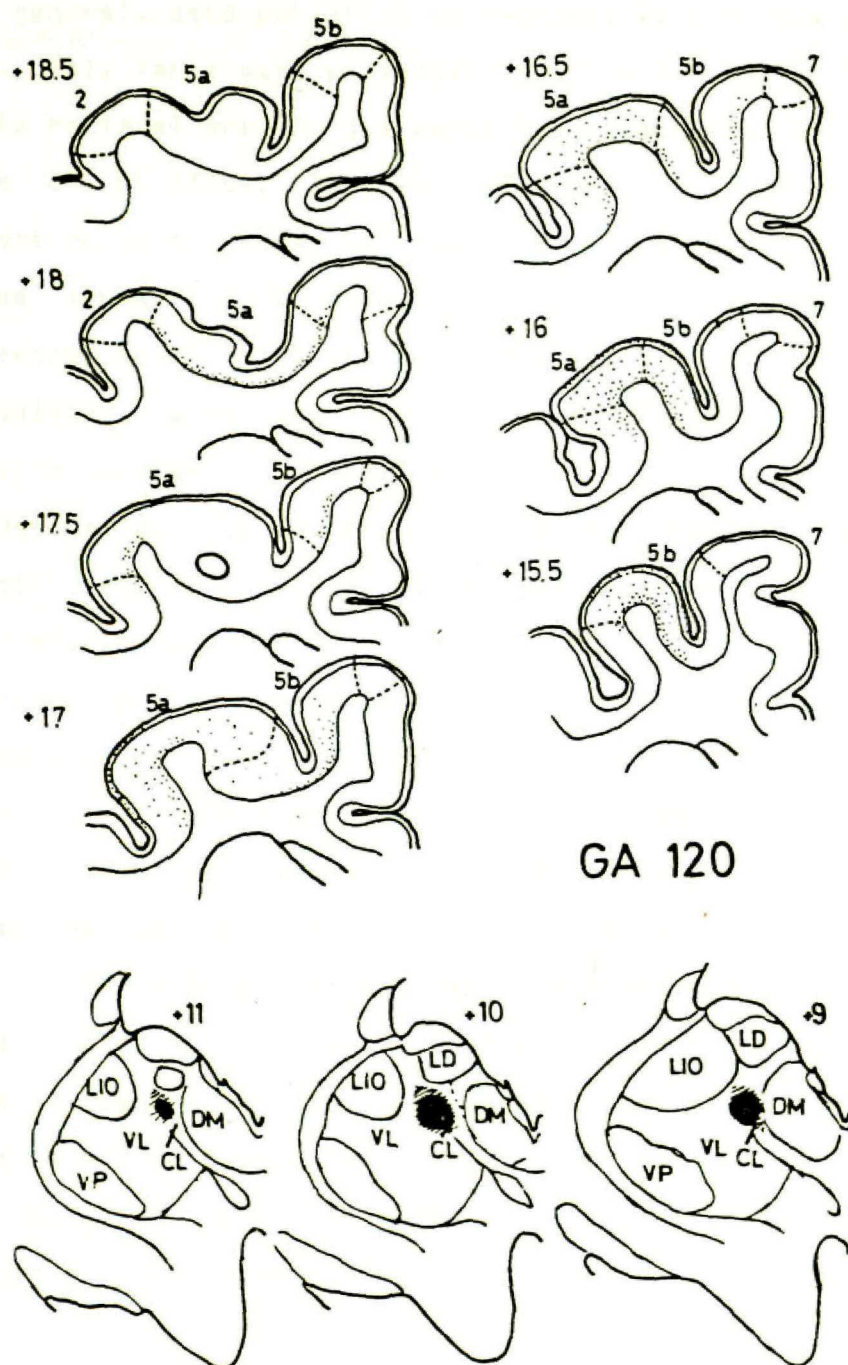


Fig. 26.- Distribución en la corteza de la terminaciones axonales (puntos negros) de las proyecciones que nacen de las neuronas talámicas afectadas por el marcador anterógrado (^3H aa). En la parte inferior de la figura se representa el lugar de la inyección en el tálamo. Como se observa, afecta a CL y a la región paralaminar de VL. El marcado terminal se distribuye, pues, predominantemente en las capas I y VI.

25). En general, esta población de neuronas se continúa con la de VL (fig. 29b). Tanto esta proyección como la del núcleo Pc es más abundante hacia el área 5b que hacia 5a, y aún más abundante al GSs que al GL (figs. 15 a 17). Este dato se confirma con los resultados de dos casos en los que se inyectó aminoácidos tritiados (^3Haa) en CL y Pc. En la fig. 26 se observa que la parte rostro-dorsal de CL proyecta al área 5b en el GSs y, en menor cantidad, a la zona límite 5a-5b en el labio medial del SL y la zona posterior de 5a en el GSs, pero nunca alcanza la convexidad del GL. En la fig. 27 se muestran las zonas de terminación en el área 5 de las proyecciones de Pc. En G-53 el trazador afecta la parte más rostral de Pc y, en G-55 (no representado) afecta una parte de Pc algo más posterior, más una región paralaminar perteneciente al núcleo VM. En ambos se afectó además al núcleo dorso-mediano, pero las proyecciones eferentes de este último núcleo son suficientemente conocidas y podemos descartar que las que aquí se muestran se deban a él. Se observa que Pc y la región paralaminar envían proyecciones en mayor cantidad al área 5b en el GSs. Además, la parte posterior de Pc proyecta a zonas también más posteriores en 5b. Pc también proyecta en cierta cuantía al área 5b en la cara medial del hemisferio, como se observa tanto en los resultados de marcado retrógrado (fig.18) como en los de anterógrado (fig.27).

e.- Núcleo lateral dorsal (LD)

Nuestros resultados (figs, 15, 16 y 17) muestran que este núcleo, al igual que Pu, proyecta sólo a la parte del área 5b que ocupa el GSs. Estas neuronas ocupan la parte más ventral de la división medial (LDm) del núcleo.

25). En general, esta población de neuronas se continúa con la de VL (fig. 29b). Tanto esta proyección como la del núcleo Pc es más abundante hacia el área 5b que hacia 5a, y aún más abundante al GSs que al GL (figs. 15 a 17). Este dato se confirma con los resultados de dos casos en los que se inyectó aminoácidos tritiados (^3Haa) en CL y Pc. En la fig. 26 se observa que la parte rostro-dorsal de CL proyecta al área 5b en el GSs y, en menor cantidad, a la zona límite 5a-5b en el labio medial del SL y la zona posterior de 5a en el GSs, pero nunca alcanza la convexidad del GL. En la fig. 27 se muestran las zonas de terminación en el área 5 de las proyecciones de Pc. En G-53 el trazador afecta la parte más rostral de Pc y, en G-55 (no representado) afecta una parte de Pc algo más posterior, más una región paralaminar perteneciente al núcleo VM. En ambos se afectó además al núcleo dorso-mediano, pero las proyecciones eferentes de este último núcleo son suficientemente conocidas y podemos descartar que las que aquí se muestran se deban a él. Se observa que Pc y la región paralaminar envían proyecciones en mayor cantidad al área 5b en el GSs. Además, la parte posterior de Pc proyecta a zonas también más posteriores en 5b. Pc también proyecta en cierta cuantía al área 5b en la cara medial del hemisferio, como se observa tanto en los resultados de marcado retrógrado (fig.18) como en los de anterógrado (fig.27).

e.- Núcleo lateral dorsal (LD)

Nuestros resultados (figs. 15, 16 y 17) muestran que este núcleo, al igual que Pu, proyecta sólo a la parte del área 5b que ocupa el GSs. Estas neuronas ocupan la parte más ventral de la división medial (LDm) del núcleo.

f.- Núcleo Ventral posterior (VP)

Nuestros resultados (fig. 9,10,12 y 13), muestran que ciertas regiones anteriores, periféricas y laterales de la división lateral del núcleo ventral posterior (VPI) envían conexiones a la parte más anterior del área 5a. Esta población de neuronas se continúa con la de VLsp y con la de PoM.

3.1.3.- Dispersión y restricción de las proyecciones talamocorticales al área 5

Las proyecciones que los diversos núcleos del tálamo envían al área 5, descritas hasta ahora, proceden de regiones que se sabe están también relacionadas con otras áreas corticales, sensitivas o motoras. Los hallazgos de proyecciones cortico-corticales que describiremos más adelante también indican que el área 5 está muy relacionada con esas áreas. Por ello es importante conocer si las proyecciones talámicas aferentes al área 5 proceden de poblaciones neuronales independientes de las que envían conexiones a las cortezas motora y somestésica o, por el contrario, proceden de la misma población de neuronas cuyo axón se bifurca hacia el área 5 y hacia otra de estas áreas.

En las fig. 28 y 29 se observan los resultados de doble marcado neuronal tras inyectar FB en el área 5 y DY en el área 4 gamma de la corteza motora y los de las inyecciones de FB en el área 5a y de DY en el área 2 de la corteza sensorial primaria. La población de neuronas que proyecta al área 4 tiene una distribución característica, ocupando la parte rostral de VA, la zona central de VL y VLsp en la parte más medial, y la parte posterior de CL. La población de neuronas que proyecta a 5a en

GA 53

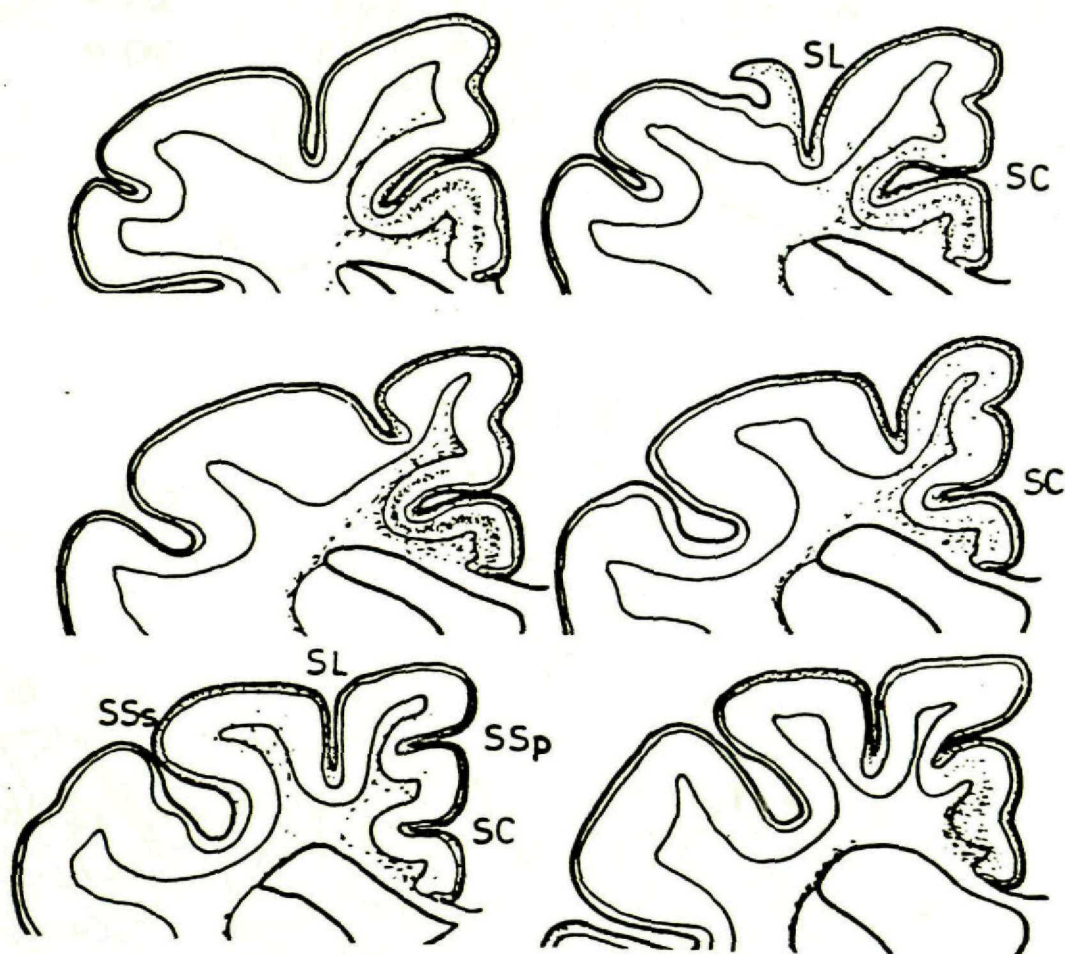
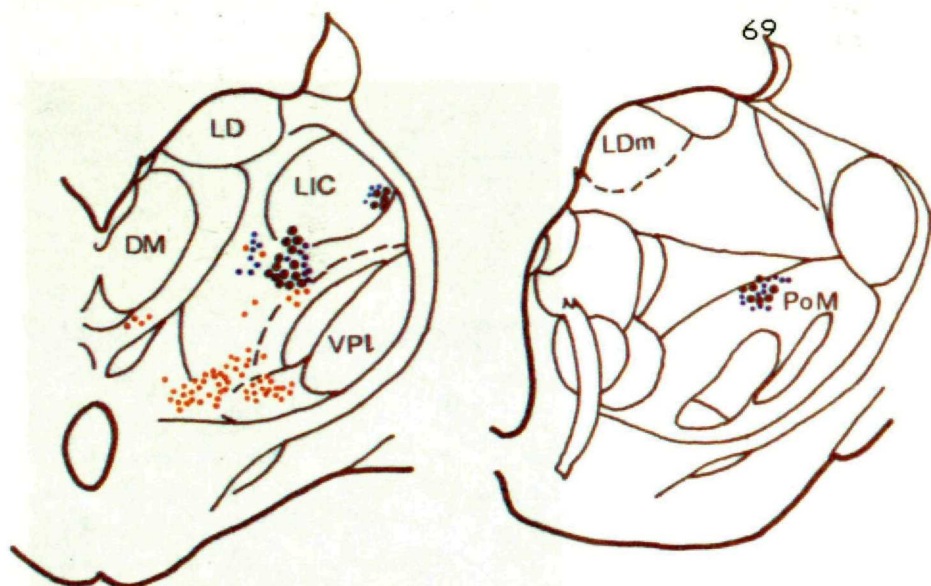


Fig. 27.- Distribución cortical de la terminación de las proyecciones que nacen desde el lugar del tálamo afectado por el marcador anterógrado (³h aa). La inyección afectó a Pc, VL paralaminar, y DM. La contaminación de DM en el lugar de la inyección da lugar al marcado terminal en las capas III-IV en la cara medial del hemisferio. La proyección de Pc y VL paralaminar se distribuye en la capa I.

GA 138



GA 152

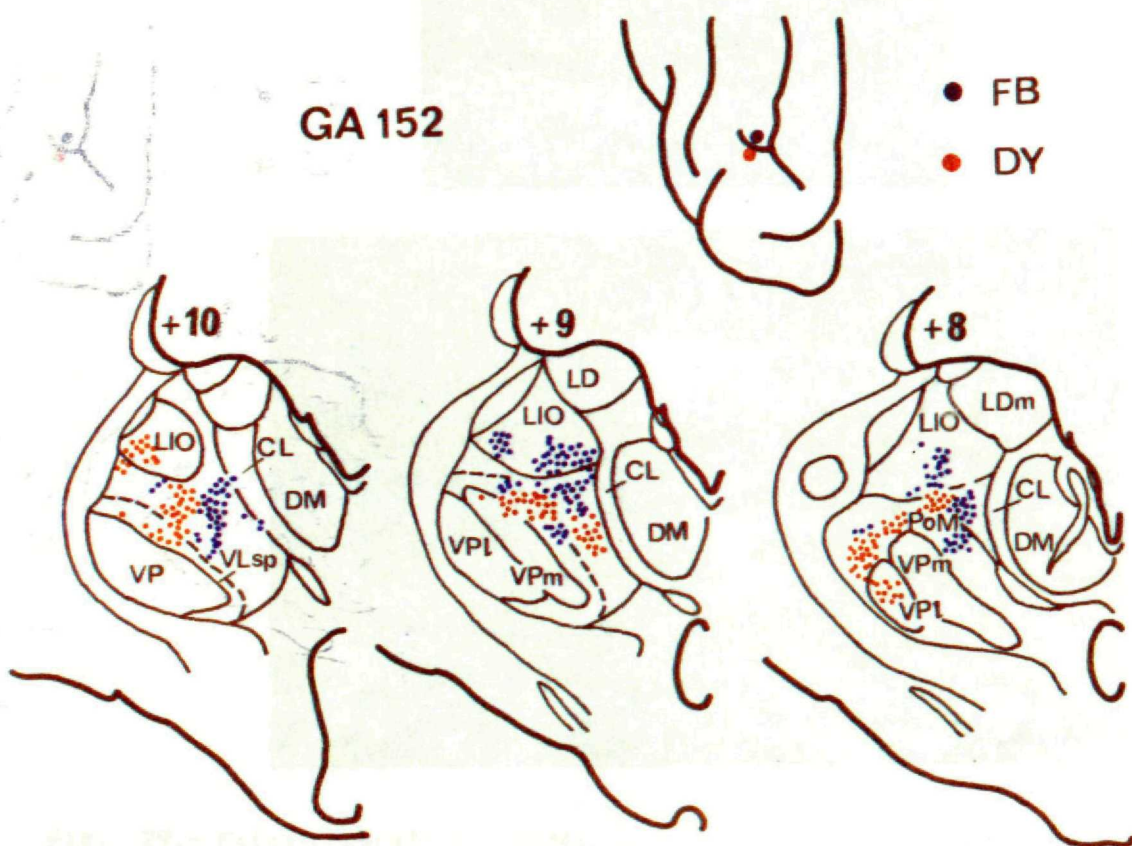


Fig. 28.- Esquemas en los que se muestran los resultados de dos casos en los que se inyectaron trazadores fluorescentes en la corteza en puntos del área 5, de la corteza motora, y de SI que contienen representación de la pata delantera del animal. En GA 138 se inyectó FB en el área 5a y DY en el área 4gamma de la corteza motora. Obsérvese que existe un gran número de neuronas que han captado los dos marcadores (puntos negros) en VL, por lo que emiten colaterales de su axón hacia las dos áreas. En GA 152 se inyectó FB en el área 5a y DY en el área 2 de la corteza de SI. Se observa que las poblaciones de neuronas que proyectan a ambas áreas ocupan territorios contiguos, pero no existen neuronas que emitan colaterales hacia las dos áreas corticales.

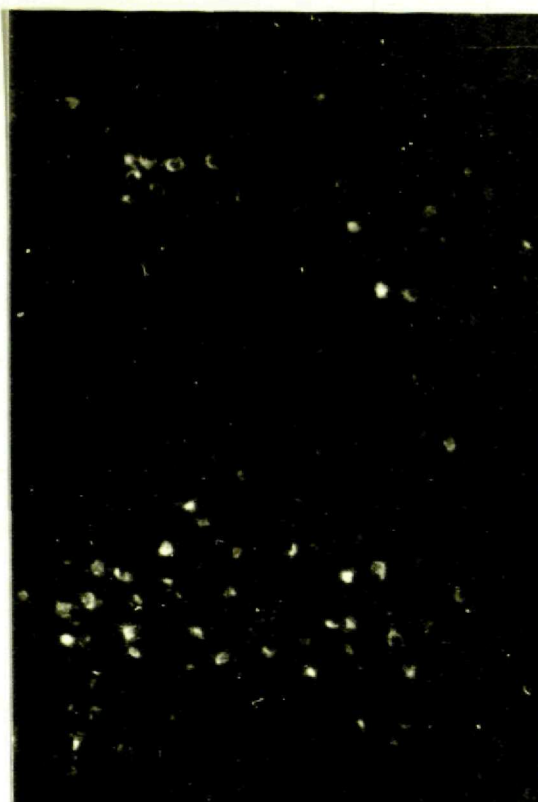


Fig. 29.- Fotomicrografías tomadas bajo iluminación con luz ultravioleta de 360nm. En la imagen superior se muestra una panorámica del tálamo a nivel de PoM, en el que se observan neuronas marcadas con FB que proyectan al área 5a (GA 152). En la imagen inferior se muestran una neurona con el citoplasma relleno de FB, que proyecta al área 5a, y una neurona con el núcleo relleno de DY, que proyecta al área 2. Ambas están localizadas en PoM.

este caso se distribuye siguiendo un patrón bastante característico de localización, ya descrito para las que proyectan al GSs. Ambas poblaciones muestran un grado bastante grande de solapamiento en la región central de VL, en VLsp y en PoM, y una cantidad bastante grande de neuronas envían conexiones colaterales al área 5 y al área 4. Por el contrario, la población de neuronas que proyecta al área 5a no se solapa en absoluto con la que proyecta al área 2 aunque ambas se encuentran contiguas, entremezclándose sólo en el borde de contacto, pero no existen neuronas que mantengan una doble proyección (fig. 29).

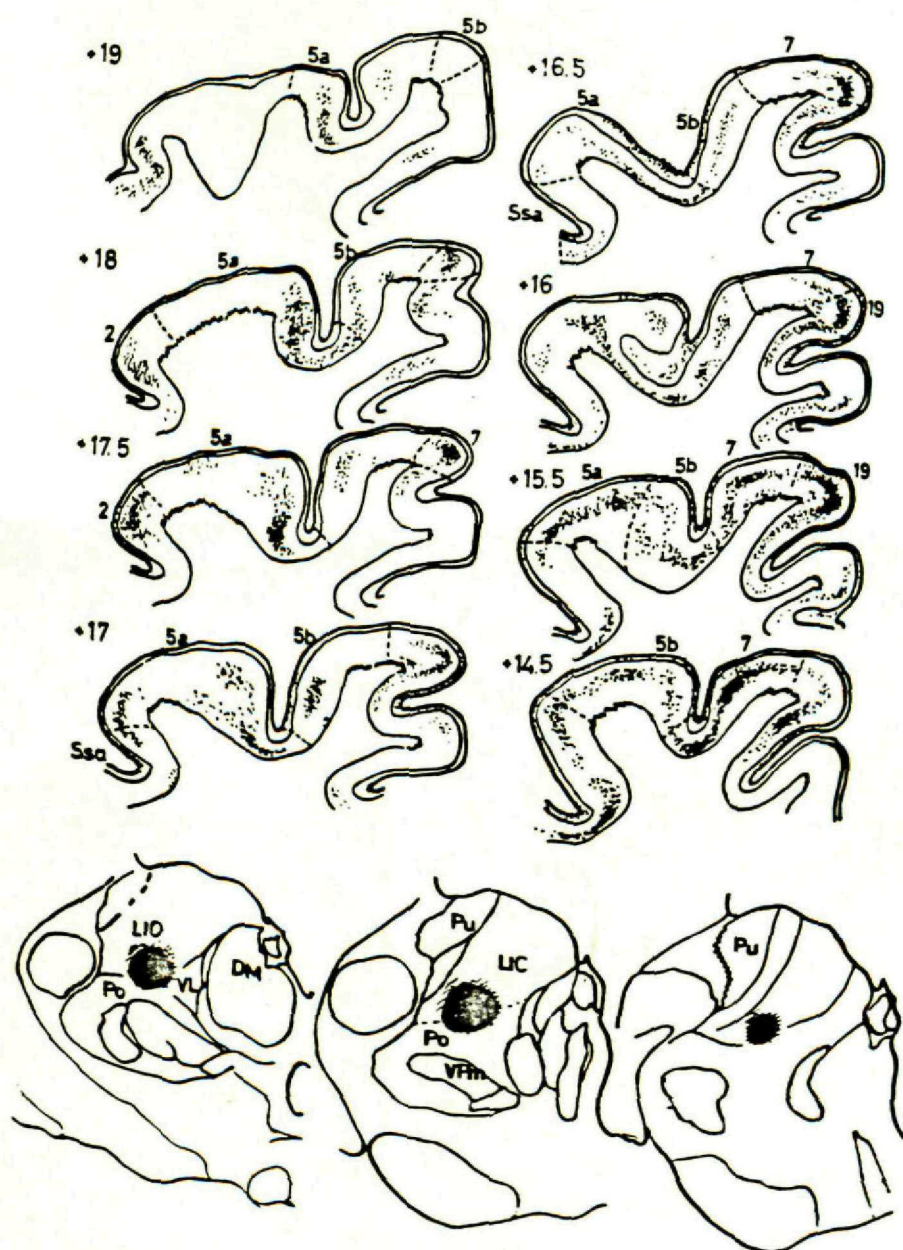
3.1.4.- Organización radial o vertical (laminar) de las proyecciones talámicas al área 5

Este tipo de organización hace referencia a la situación que las fibras talámicas alcanzan en las diferentes capas corticales. Para ponerla de manifiesto hemos usado técnicas de marcado retrógrado y técnicas de marcado anterógrado.

Las técnicas de marcado anterógrado nos aportan datos sobre la situación de la terminación talámica en las capas corticales de un conjunto de neuronas que son afectadas por el trazador. Hemos explorado de este modo la terminación de las proyecciones desde pequeñas "regiones" del tálamo al área 5. En la fig.30 observamos los resultados de marcado cortical tras una inyección de HRP-WGA que afecta la parte dorsal de VLsp y VL, PoM, y la parte rostral y ventral de LIC, zonas cuya conexión con el área 5 ya hemos descrito. En la corteza observamos una densa terminación en las capas III profunda y IV de las áreas 5a y 5b, y tenue en la capa I, que aparece principalmente en el área 5b. Además, observamos proyección en las capas III y IV de las áreas 2, SII, 7, y 19. El caso mostrado en la fig.24 nos indica que la parte posterior de PoM, otra región talámica que proyecta en gran

cantidad al área 5, también envía sus proyecciones a las capas III y IV del área 5, pero no llegan a la capa I. Contrastan estos resultados con los observados en los casos de las figs. 26 y 27. En el primer caso, en que la inyección afecta al núcleo CL y a la región paralaminar inmediatamente adyacente de VL, el marcado terminal se concentra en la capa VI, y de forma mucho más difusa en todas las capas de la corteza, sobre todo en el GSs (fig. 31). Por otro lado, en el caso con inyección en Pc y región paralaminar adyacente (fig. 27), el depósito terminal del marcador se sitúa prácticamente solo en la capa I del área 5, principalmente en el GSs.

En resumen, existen diferentes patrones de terminación laminar de las proyecciones talámicas al área 5 en la corteza que dependen de la región talámica de donde procedan. Como hemos observado, una inyección de un trazador anterógrado (HRP-WGA) que afecta a VL, PoM y LIC produce un transporte terminal en las capas superficial y medias de la corteza. Sin embargo, una inyección más restringida del trazador (PHA-L) que afecta solo a PoM no produce transporte a la capa superficial. Esto puede indicar que esa proyección superficial deriva de LIC o VL, pero no de PoM. La comprobación de este hecho requeriría un número muy elevado de inyecciones restringidas a los diversos núcleos, del que no disponemos en nuestro material. Aún más, cabe la posibilidad de que en un mismo núcleo existan dos poblaciones mezcladas de neuronas talamo-corticales con diferente patrón de terminación cortical. Para explorar esta posibilidad hemos realizado depósitos de HRP superficiales que sólo afectan a la capa I de la corteza, y hemos comparado la población neuronal marcada resultante con la población neuronal que aparece marcada después de inyecciones de HRP que afectan a las capas profundas. Para esta comparación nos hemos basado en una característica



G 724

Fig. 30.- Distribución cortical de la terminación de las proyecciones que nacen desde la zona del tálamo afectada por el marcador anterógrado (HRP-WGA). Este afecta a PoM, VL ventral, LIO ventral y LIC, zonas talámicas de proyección a las áreas 5a y 5b. El marcado terminal se distribuye en las capas I, III-IV y VI. En la fig. 24 observábamos que las proyecciones de PoM no alcanzan la capa I, por lo que la terminación en esta capa es atribuible a las proyecciones que nacen desde VL, LIO, y LIC.

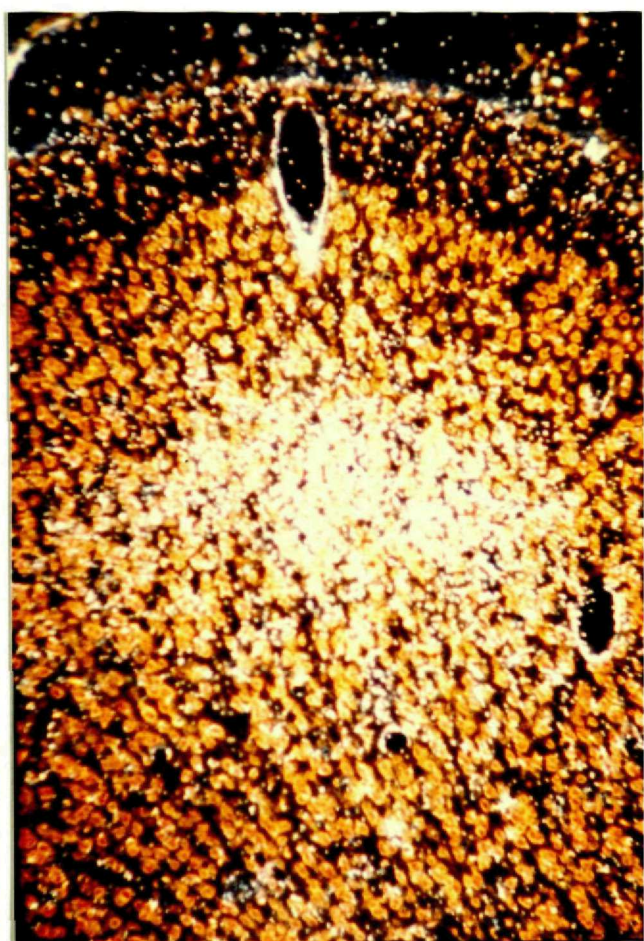
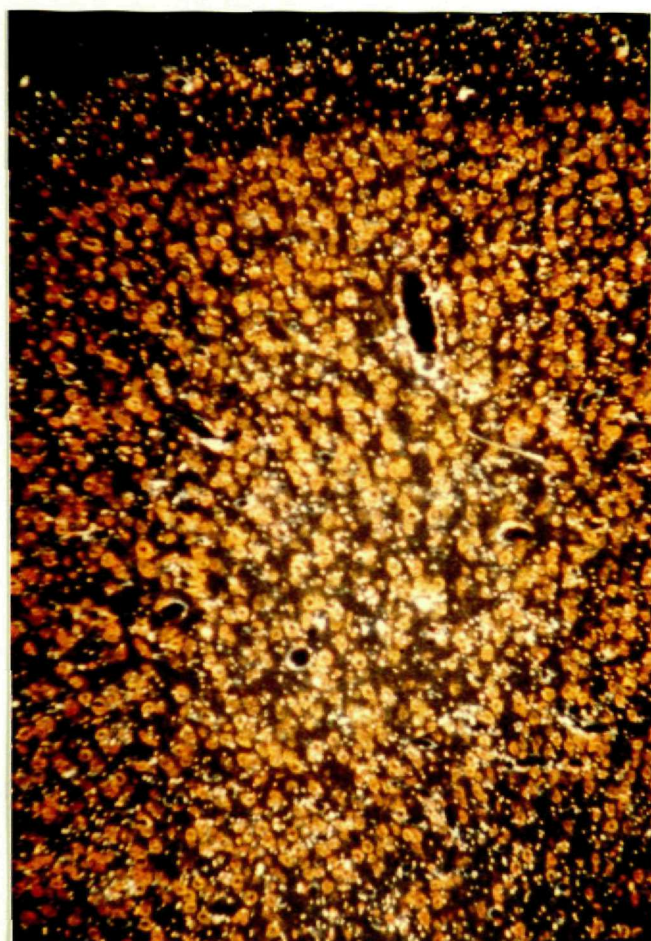


Fig. 31.- La imagen superior muestra una fotomicrografía a pequeño aumento en la que se observa una inyección de ^3H aa en CL (G 120). Las imágenes inferiores muestran dos ejemplos de patrones de terminación de las proyecciones tálamo-corticales al área 5. A la izquierda se muestra el patrón "inespecífico" de marcado terminal observado en el caso G 120. Este se distribuye en todas las capas, pero principalmente en la capa VI. A la derecha se observa el patrón "específico" de terminación de las fibras de PoM. El marcado terminal en este caso se distribuye en las capas III-IV y VI. Ambas imágenes están tomadas en campo oscuro.

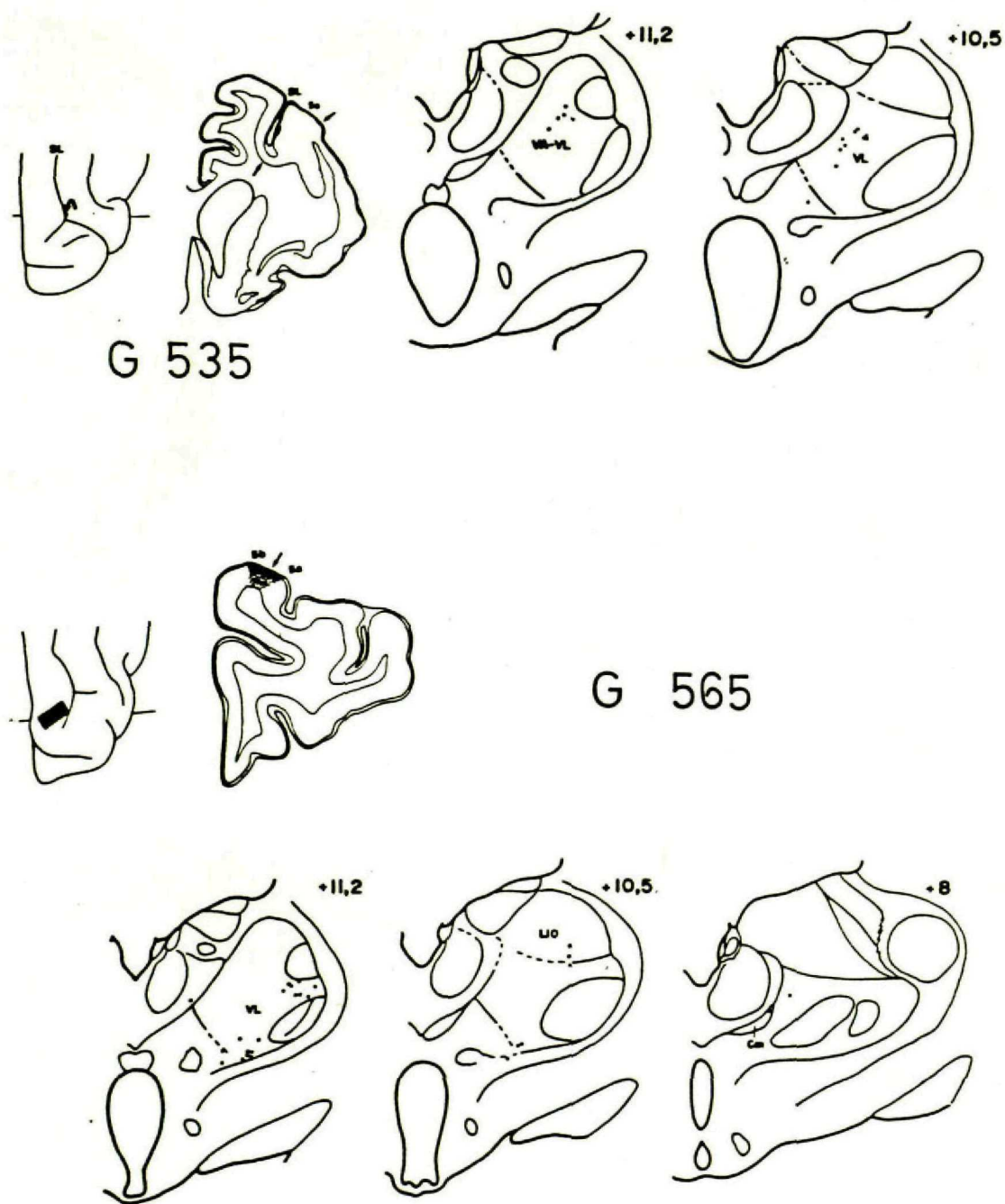


Fig. 32.- Localización de las neuronas talámicas que proyectan a la capa I del área 5b en el SL (G 535), y en el GL (G 565). En el primer caso se inyectó una cantidad muy pequeña de HRP en la capa I de la corteza. En el segundo caso se depositó HRP en una superficie más amplia.

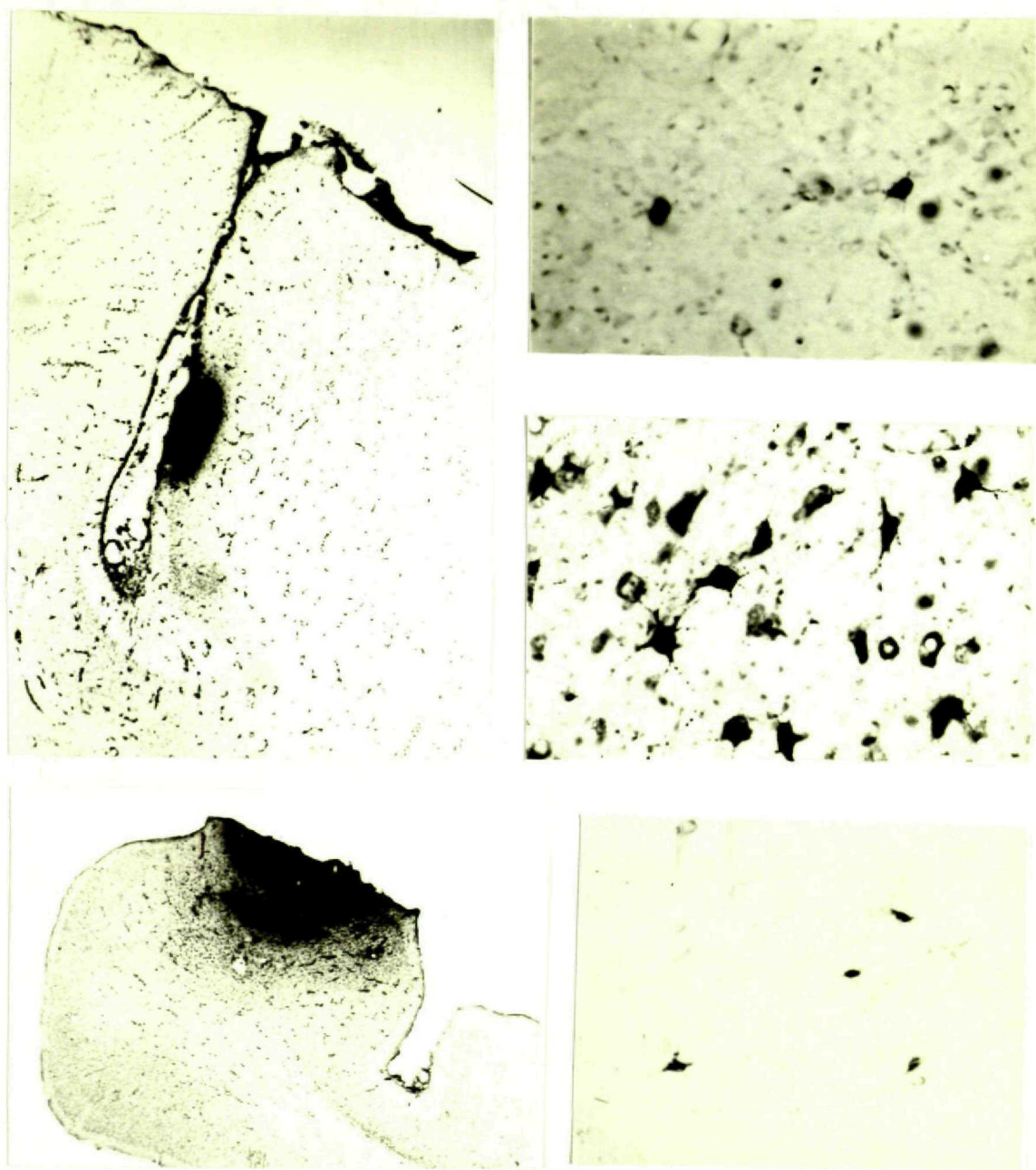


Fig. 33.- Fotomicrografías tomadas en campo claro. Arriba y a la izquierda se muestra una inyección muy pequeña de HRP en la capa I del SL, en el área 5a (G 535). Las dos imágenes superiores de la derecha muestran neuronas marcadas con HRP en lugares similares de VL, en G 535, y en un caso en el que se inyectaron las capas profundas de la misma corteza. Compárese el tamaño de las neuronas en cada caso. Abajo y a la izquierda se muestra un depósito de HRP en el GL, que afecta las capa I (G 565). Las bandas oscuras de las capas II-III y V corresponden a cuerpos celulares marcados probablemente por transporte dendrosomático de la HRP. Abajo y a la derecha se muestran neuronas marcadas pequeñas en VL en este mismo caso.

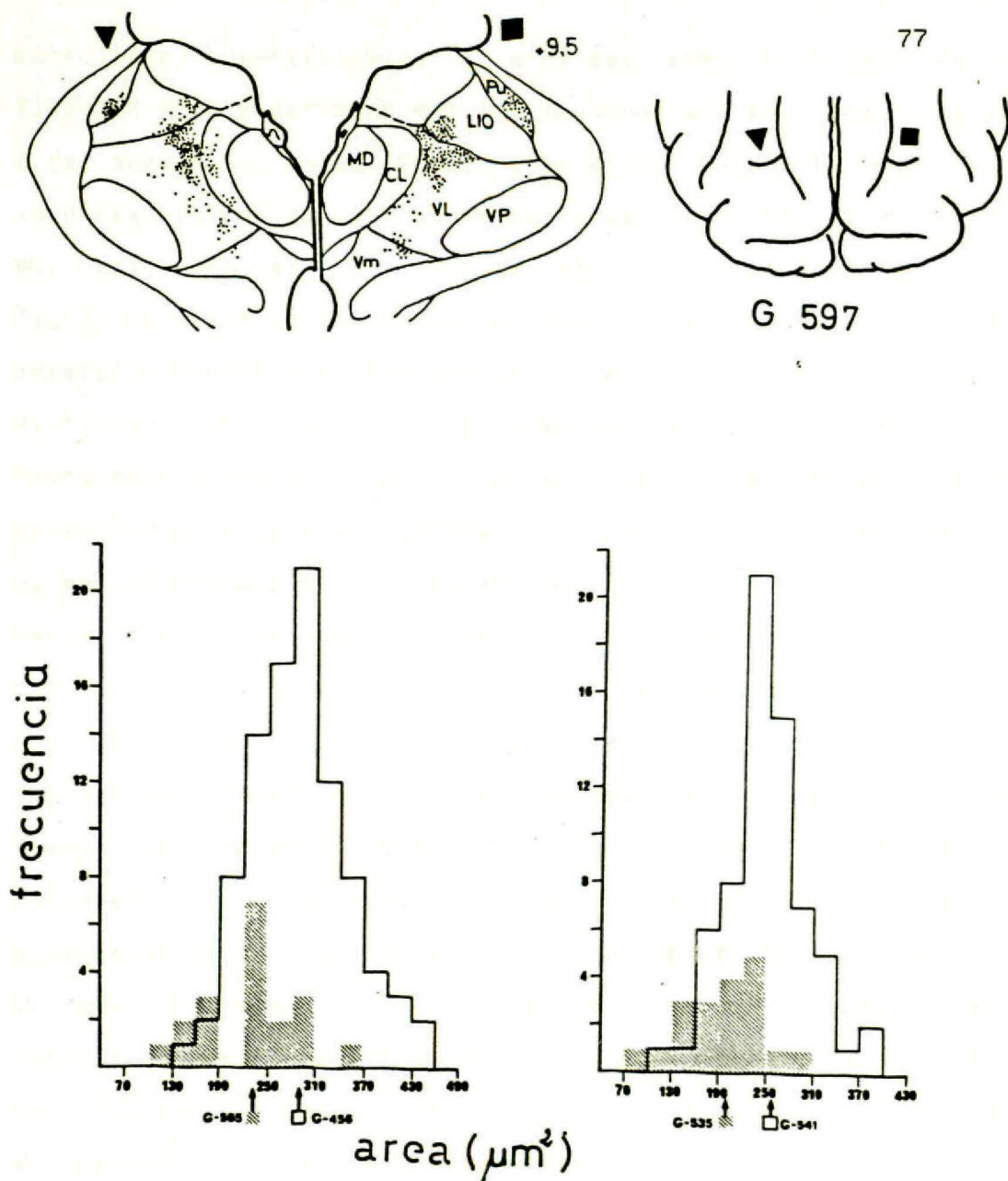


Fig. 34.- En la parte superior se representa un nivel talámico representativo que muestra la localización de las neuronas marcadas tras las depósitos de HRP realizados en el mismo animal como muestra el esquema de la derecha; \blacktriangle = depósito superficial; \blacksquare = inyección profunda. En la parte inferior de la figura se muestra la distribución de las áreas de los somas neuronales que proyectan a las capas superficiales en los dos casos representados en la fig. 30 (sombreado), y la de las que proyectan a las capas profundas en dos casos en los que la inyección profunda se localizó en regiones corticales similares. La media en cada caso se marca con flechas. La diferencia entre las medias de ambas poblaciones es estadísticamente significativa.

morfológica cuantificable, el área del soma neuronal. En las figs. 32 y 33 observamos que las neuronas que proyectan a la capa I del área 5a en el GL (G-565) y en el SL (G-535) se localizan en la parte rostral de VL y en la parte ventrolateral de VM cerca de VL, así como en LIO y en la región paralaminar de VL. En la fig.34 se presenta un caso en el que el depósito superficial y la inyección profunda se realizaron, en el mismo animal (G-597), en distinto lado cada uno. Se observa que la localización de las neuronas que proyectan a capa I es similar a la de las que proyectan a las capas profundas y, además, que estas neuronas son de pequeño tamaño y se rellenan muy poco con el marcador. La media de las áreas de los somas de estas neuronas se ha comparado con la de las neuronas que resultaron marcadas en otros dos casos en los que la inyección profunda de HRP se realizó en lugares topográficos idénticos. Los histogramas de distribución de las áreas se muestran también en la fig.34. La comparación estadística de las medias da como resultado una diferencia estadísticamente significativa entre el tamaño de las neuronas de VL que proyectan a la capa I y el de las que proyectan a las capas profundas ($198 \mu\text{m}^2$ en G-535 vs. $257 \mu\text{m}^2$ en G-541, y $216 \mu\text{m}^2$ en G-565 vs. $298 \mu\text{m}^2$ en G-456). Estos datos indican que dentro de VL existen dos poblaciones neuronales entremezcladas, con patrones de terminación laminar distinto, enviando una de ellas sus proyecciones a las capas superficiales (I-II) y la otra a las capas profundas (III-IV). Además, como resultado adicional, neuronas LI también proyectan a las capas superficiales.

3.2.- CONEXIONES SUBCORTICALES NO TALAMICAS AL AREA 5

Hemos observado conexiones aferentes al área 5 que parten

del núcleo parabraquial, del locus coeruleus y de los núcleos dorsales del rafe en el tronco del encéfalo. Muy pocas proceden de las áreas hipotalámicas laterales y del núcleo tuberomamilar, así como de la amígdala. El claustró, sin embargo, envía desde su parte intermedia un gran número de proyecciones al área 5, y el telencéfalo basal aporta muy pocas conexiones. Todos estos datos han sido ya revisados con detalle en una reciente publicación de Avendaño y Llamas².

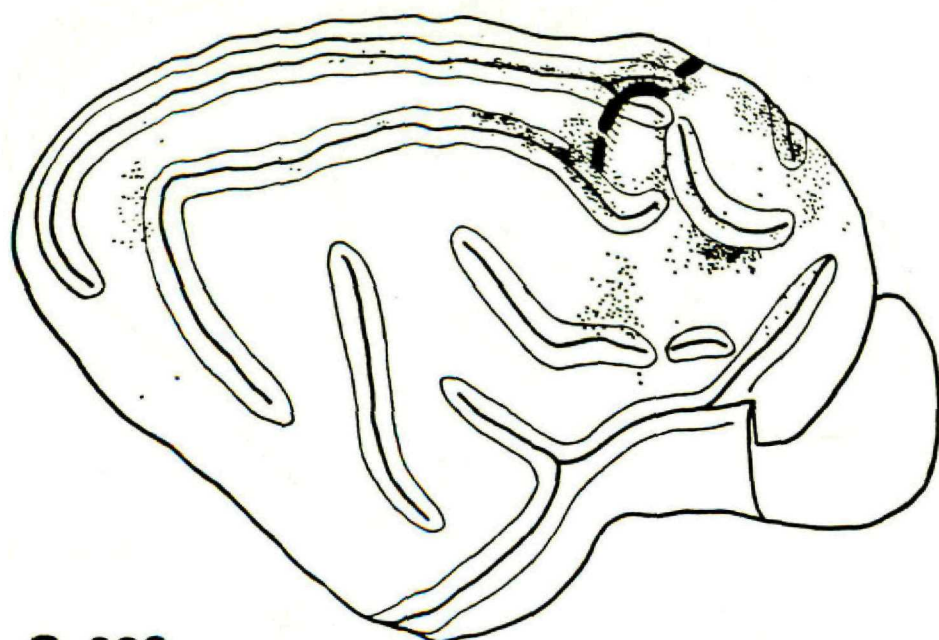
3.3.- CONEXIONES AFERENTES CORTICALES

3.3.1.- Organización global

Igual que para las proyecciones talamo-corticales hemos estudiado, en primer lugar, la organización global de las conexiones cortico-corticales a las áreas 5a y 5b mediante inyecciones masivas de HRP que afectan a toda la extensión medio-lateral de las áreas 5a (G-288, fig.35) y 5b (G-450, fig.36)*.

La fig.35 muestra los resultados obtenidos en el caso G-288, representados sobre una visión medial y sobre otra lateral del hemisferio. Las correspondencias citoarquitectónicas de las zonas topográficas en las que aparecen neuronas marcadas indican que la mayor parte de las proyecciones cortico-corticales al área 5a proceden de la corteza motora primaria (área 4), de la corteza somestésica primaria (SI) en todas sus subdivisiones (áreas 1, 2, 3a y 3b), del área somestésica secundaria SII, (o 2 pr.i.), del área 5b, de las partes más anteriores de las áreas 7 y de las áreas AMLS y S5a, y 21. Las proyecciones cingulares, más escasas, proceden de la zona de unión de las cortezas cingular y límbica anterior.

En la fig.36 se observa que las proyecciones corticales aferentes del área 5b proceden de la corteza premotora (área 6), de SII, de las áreas 5a y 7 y del área 21. También proceden, *Este material fué aprovechado previamente para su inclusión en una Tesina de Licenciatura⁶².



G-288



Fig. 35.- Localización de las neuronas (puntos negros) que envían proyecciones cortico-corticales al área 5a; representada en una reconstrucción de las visiones medial y lateral del hemisferio. La zona afectada por el trazador (HRP) es toda la extensión medio-lateral del área 5a (en negro).

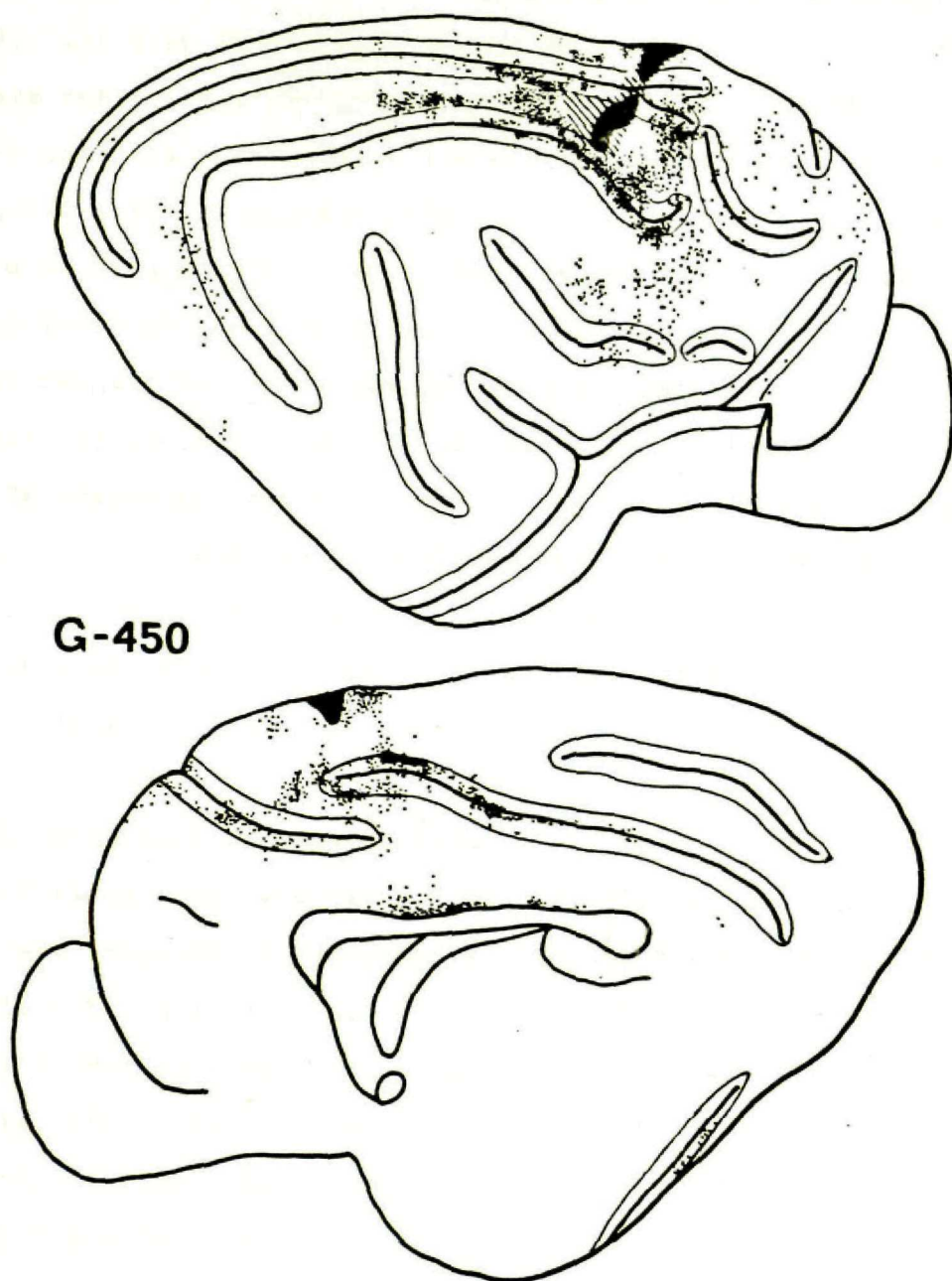


Fig. 36.- Localización de las neuronas que envían proyecciones cortico-corticales al área 5b, representadas sobre una reconstrucción de las superficies medial y lateral de 1 hemisferio. El trazador (HRP) afecta toda la extensión mediolateral del área 5b.

aunque en menor cantidad, de las áreas 2 y de la parte anterior de 19, del área somestésica SIV, de AMLS y del área 36 de la corteza perirrínica posterior, así como de las áreas 18 y 20.

En conjunto, observamos que existe una evidente organización topográfica en las proyecciones corticales aferentes del área 5. Dentro de esta organización, como esquema general con respecto a las cortezas motora y premotora, 5a recibe proyecciones del área 4 mientras que 5b las recibe del área 6. Con respecto a la corteza sensorial primaria, 5a recibe proyecciones de las áreas 3a y 3b predominantemente, mientras que 5b las recibe del área 2. Por otro lado, 5a recibe conexiones del área 5b y de Ssa mientras que 5b las recibe del área 7 y del área suprasilviana lateral anteromedial (AMLS). Por último, 5a recibe una proyección indiscutible del área 21.

3.3.2.- Organización somatotópica

El estudio de la organización somatotópica del área 5 se ha realizado mediante trazadores retrógrados inyectados en zonas de área 5a y 5b caracterizadas electrofisiológicamente, como se ha descrito previamente. Los resultados de los tres casos más característicos se muestran en las figs. 37, 38 y 39, en las que se representan las neuronas marcadas localizadas en su correspondiente área citoarquitectónica en mapas bidimensionales ("estirando" la corteza).

En el caso GA 152 (fig. 37) la inyección de FB se localiza en el área 5a situada en el GSs. Las proyecciones a esa zona procedentes de la corteza motora se originan en la parte más anterior del área 4y. Las que proceden de la corteza sensorial primaria nacen de la parte anterior y lateral del área 3a y en la parte lateral del área 3b que ocupa el labio medial del SCo, la convexidad del gyrus coronalis (GCo), y el labio medial del surco

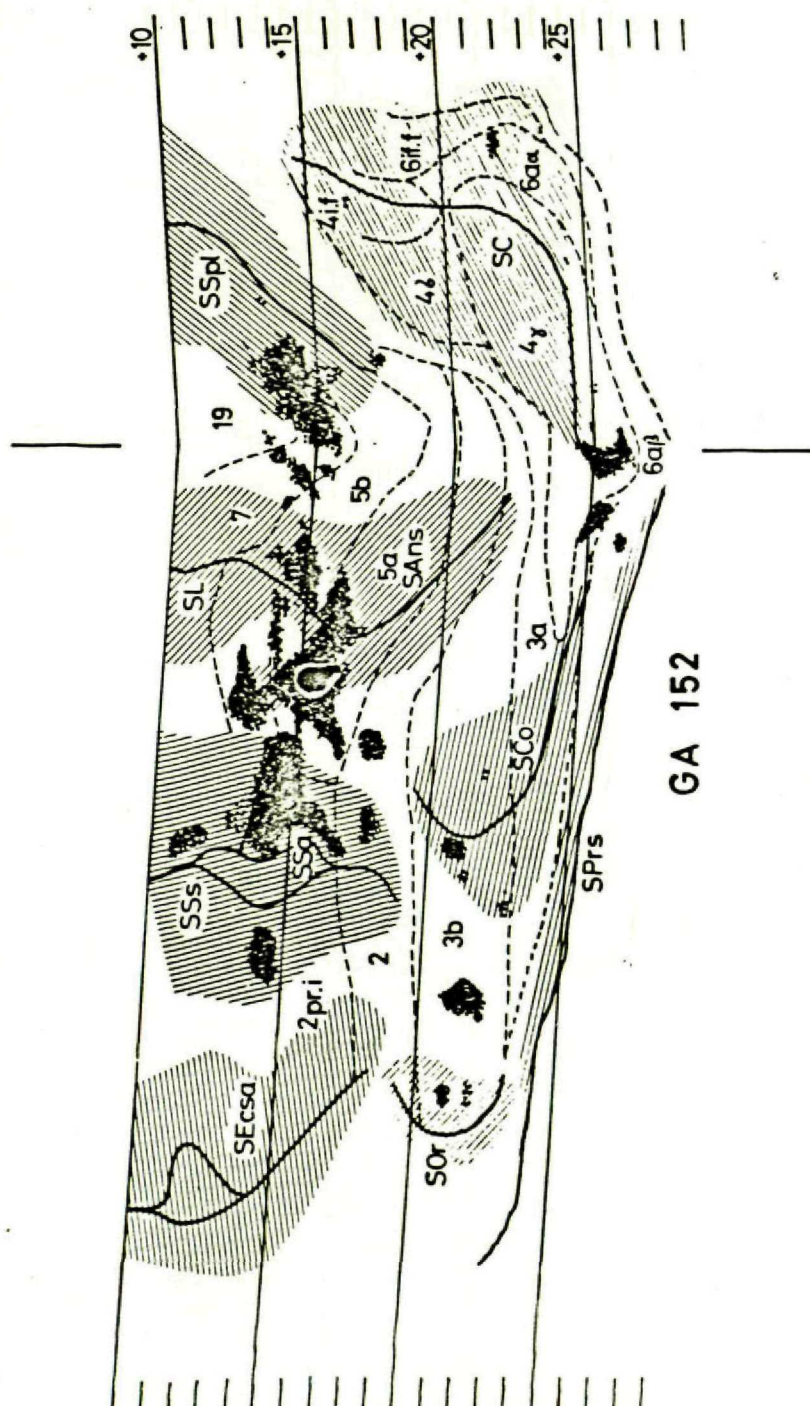
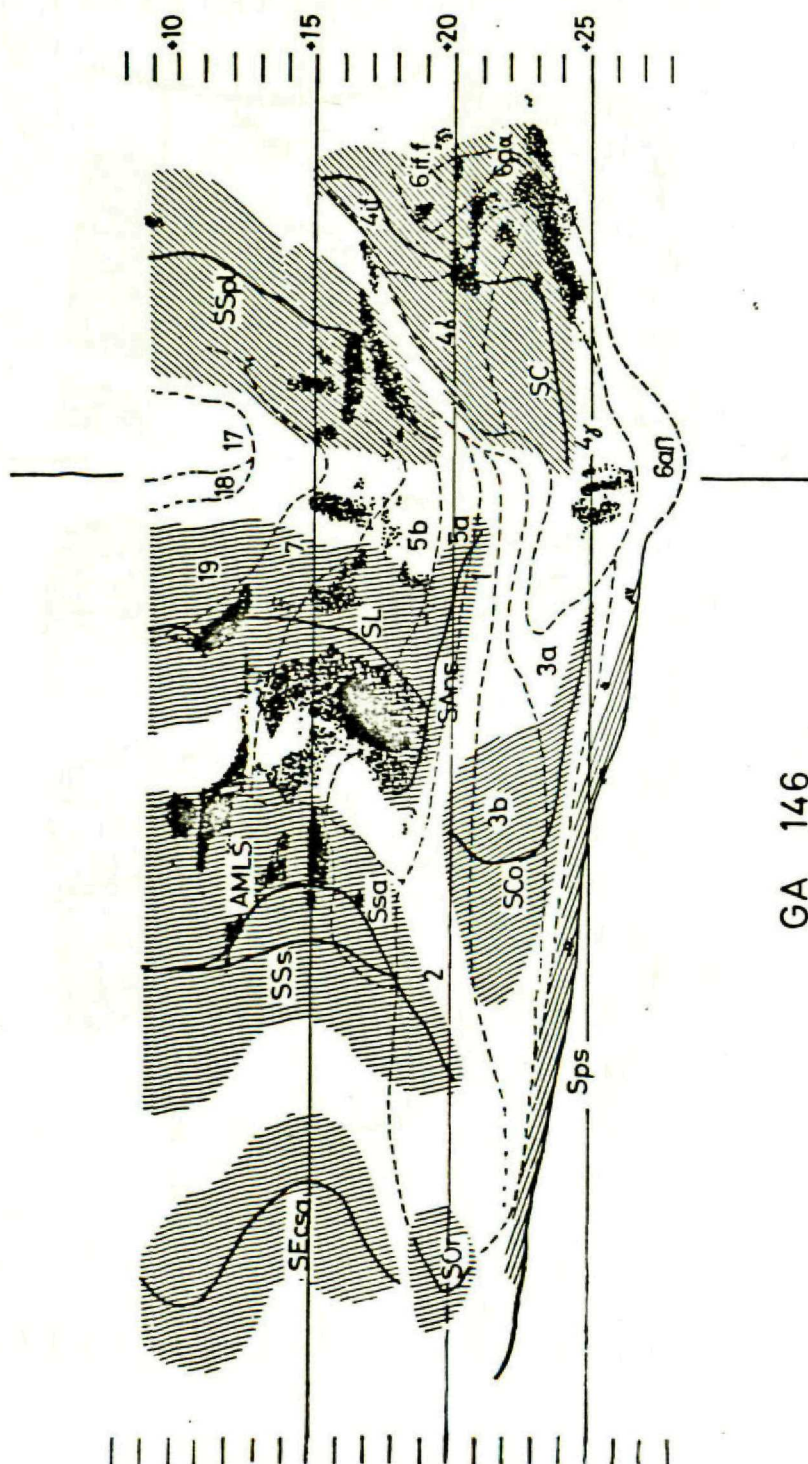
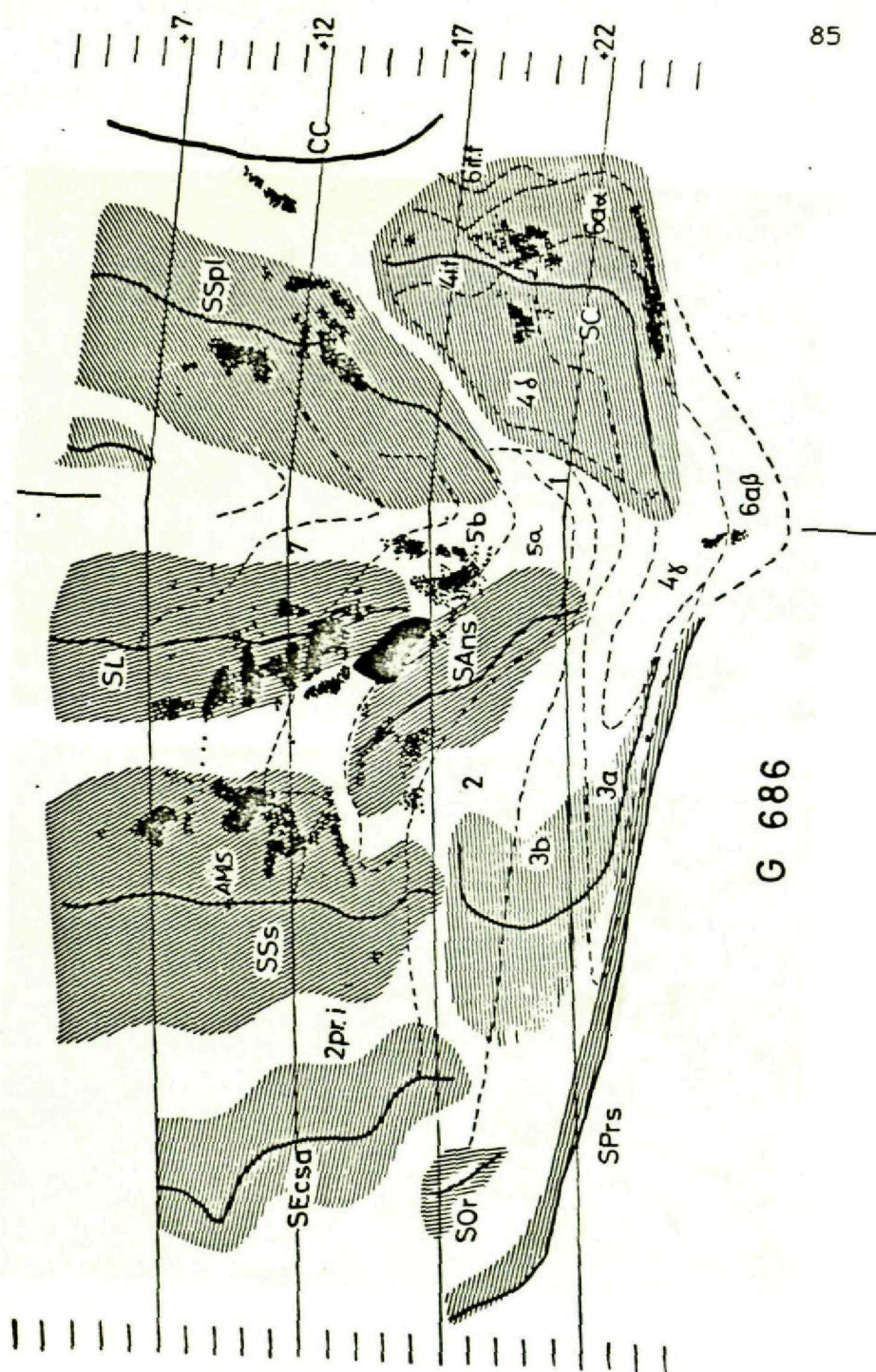


Fig. 37.- Situación de las neuronas (puntos negros) que envían conexiones cortico-corticales al área 5a en el GSs, representadas sobre una reconstrucción "estirada" de la superficie cortical, en la que también se representan delimitadas las áreas citoarquitectónicas. Trazador: FB.



GA 146

Fig. 38.- Esquema similar al anterior, en el que se representan las neuronas que envían conexiones cortico-corticales a la región límite entre el área 5a y el área 5b en el GSs. Trazador: FB.



G 686

Fig. 39.- Esquema similar al anterior en el que se representan las neuronas que envían conexiones cortico-corticales al área 5b en el GSs. Trazador: HRP-WGA.

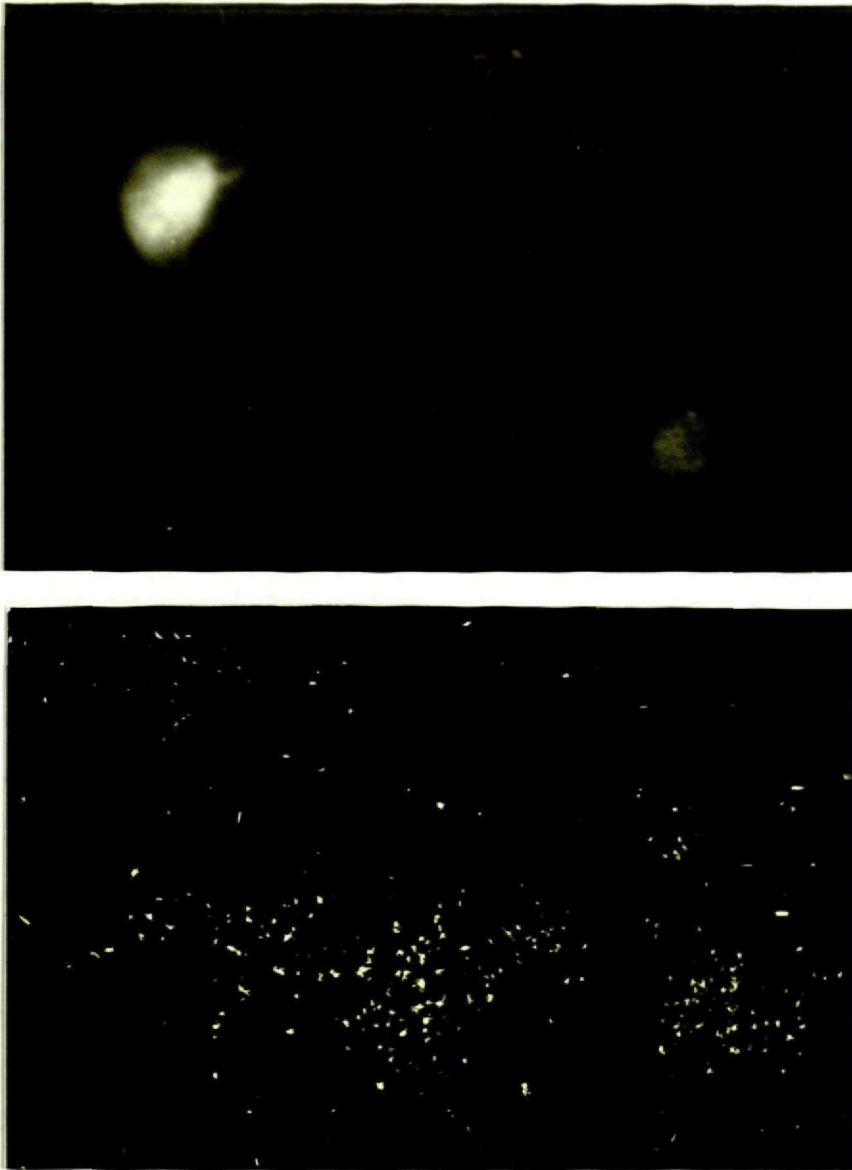


Fig. 40.- La imagen superior muestra una fotomicrografía realizada bajo iluminación con luz ultravioleta de 360nm, en la que se observan dos neuronas marcadas con FB en el área 6ax, que proyectan al área 5b (GA 146). La imagen inferior muestra una fotomicrografía realizada en campo oscuro en la que se observan grupos de neuronas marcadas con HRP-WGA en el área 6ax, que proyectan al área 5b (G 686).

orbitalis (SO_r). Las proyecciones del área 2 proceden de la parte lateral del área que ocupa el labio medial del SSs anterior y el GSs anterior. La zona inyectada de 5a recibe también proyecciones en gran cantidad de SSa, y en menor cantidad de la parte anterior y lateral de 5b. Por último se originan proyecciones también en una zona de la cara medial del hemisferio, de difícil caracterización citoarquitectónica, situada dorsalmente al SSpl, posterior al área 5b y anterior al área 19, que aparece como prolongación del área 7.

Al comparar estos resultados con los del caso GA-146 (fig.38) en el que la inyección de FB afecta a la parte más anterior del área 5b en el GSs y penetra en la parte más posterior del área 5a, observamos que las proyecciones que llegan a esa zona desde la corteza motora se originan en la misma zona del área 4 γ que en el caso anterior pero, además, también proceden del área 6 (6a α , 6a β , 6if.f; fig. 40)). El número de proyecciones desde las áreas 3a, 3b y 2 disminuye mucho con respecto al caso anterior, así como desde SSa, y, sin embargo, han aumentado las procedentes del área 7 y de AMLS. Esta zona del área 5b también recibe conexiones de esa parte cortical de la cara medial del hemisferio que mencionábamos en el caso anterior.

En el último de los casos, G-686 (fig.39), la inyección de HRP-WGA afecta al área 5b en el GSs. Las proyecciones a esta zona proceden del área 6 (6a α y 6if.f) de la corteza premotora (fig. 40). Las pocas proyecciones desde el área 4 γ que se han observado se dirigen probablemente a la parte más anterior de la zona afectada por la inyección, que corresponde al margen posterior de 5a. Además, a esta zona del área 5b llegan proyecciones desde la parte lateral del área 7 en el GSs, de AMLS, del área esplenial visual (SV) y de la corteza cingular.

Con estos datos se confirma, por un lado, la organización

global de las conexiones cortico-corticales descrita anteriormente. Por otro lado, se confirma que la organización topográfica de estas conexiones se ajusta a un mapa somatotópico, lo que será objeto de discusión en la sección correspondiente.

DISCUSSION

1.- CITOARQUITECTURA Y ACTIVIDAD ENZIMATICA DEL AREA 5

Las características citoarquitectónicas que hemos descrito en el área 5 y sus subdivisiones se ajustan bastante a las que describieron Hassler y Muhs-Clement³³. Sin embargo, hemos observado que la estructura de las áreas 5a y 5b es algo diferente en el GL y en el GSs. Sanides y Hoffmann¹³¹ también hicieron notar estas diferencias medio-laterales lo que les llevó a proponer la necesidad de separar a efectos de nomenclatura, la parte de las áreas 5a y 5b que ocupa el GL de la que ocupa el GSs, interponiendo además entre ellas una banda de corteza "periestriada". Posteriormente, Niimi y cols¹¹⁸ quisieron corroborar esta separación medio-lateral en base a lo que ellos describían como patrones diferentes de conectividad. En nuestra opinión, y como veremos más adelante, esta variación estructural corresponde más bien a la existencia de un esquema somatotópico. Nuestros resultados muestran que, aún con las diferencias mediolaterales mencionadas, el cambio citoarquitectónico más significativo tiene lugar en progresión rostro-caudal, (5a-->5b), tal como Hassler y Muhs-Clement³³ distinguieron en el gato. Esta organización antero-posterior permite, además, plantear la equivalencia entre el área 5 del gato y la de los primates²⁰.

Hasta ahora no se había realizado ningún estudio sobre las características de la actividad de la AChE ni de la de CyO en el área 5 en el gato. En el mono, Mesulam y cols¹⁰³ habían mencionado que la actividad de la AChE en el área 5 era bastante pobre y homogénea, y que sólo se manifestaba un ligero aumento de actividad en las capas I y V. Como en el mono, nuestros resultados muestran que en el gato, la actividad del enzima es predominante en las capas I-II y V y que ésta es bastante

homogénea en el resto de las capas. La actividad AChE en una región del sistema nervioso puede indicar que esa región recibe inervación colinérgica. En general la proyección colinérgica del neocórtex procede de determinados núcleos como la banda diagonal de Broca (BDB), la sustancia innominada (SI) y el núcleo prosencefálico basal (NPB)³⁹. El área 5 también recibe proyecciones de estos núcleos². En ésta las terminaciones de las fibras procedentes de BDB y de SI se distribuyen en las capas infragranulares^{8,4}, y las procedentes del NPB en las capas V y I^{10,2}. Las implicaciones funcionales de esta amplia proyección colinérgica en la corteza no están todavía esclarecidas, aunque se sabe que participa en funciones complejas como la memoria^{3,4} y que su desaparición guarda relación con los síntomas que se presentan en las demencias tipo Alzheimer^{1,2,8}. Es preciso tener en cuenta, no obstante, que existe AChE en el cerebro cuya presencia no guarda relación con las neuronas colinérgicas o colinoceptivas, aunque sus posibles funciones alternativas son aún poco conocidas^{30,41,4}.

Así como la actividad de CyO en SI presenta una segregación laminar bastante clara, el patrón de actividad enzimática de CyO que hemos observado en el área 5 no aporta muchos datos sobre las propiedades funcionales de este área. Este enzima está implicado en la cadena energética respiratoria neuronal y su actividad aumenta o disminuye cuando aumenta o disminuye la actividad neuronal de una capa cortical o de un área determinada^{17,4}. Quizá hagan falta nuevos experimentos en los que se altere el metabolismo del área 5, para que los patrones de actividad del enzima sean más indicativos.

2.- CONEXIONES AFERENTES TALAMICAS AL AREA 5

2.1.- ORGANIZACION GLOBAL

Como describimos a continuación, la distribución de las neuronas marcadas en Po, VI, y LI despues de diferentes inyecciones en el área 5 muestra preferencias regionales que dependen de la localización de la inyección. Estas diferencias no alcanzan la precisión de la correspondencia topográfica que se observa en las proyecciones talámicas a las áreas sensoriales primarias pero, aún así, se identifican dos gradientes básicos en la organización espacial de estas proyecciones, que son particularmente evidentes en VL y en LI. El primero es un gradiente ventral a dorsal que se corresponde con la localización rostro-caudal de la inyección, y el segundo, menos aparente, es un gradiente medio-lateral que se corresponde con la localización de lateral a medial de la inyección, tanto en las áreas 5a como 5b. Estos gradientes también se observan en Po. En ellos se aprecian solapamientos en la dimensión rostrocaudal, especialmente en LI. La existencia de una correspondencia topográfica entre el tálamo y el área 5, que refleja una somatotopía, está en concordancia con los resultados de otros autores^{58, 138, 139}.

Además, al considerar esta organización topográfica hay que tener en cuenta dos aspectos adicionales. Primero, las neuronas que marcadas forman a menudo poblaciones espacialmente continuas que se extienden fuera de los límites de un núcleo, independientemente del número de inyecciones de trazador realizadas. Segundo, cuando se inyectan porciones adyacentes de corteza, incluso afectando áreas citoarquitectónicamente distintas, existe una transición gradual en la localización de la población de neuronas marcadas en el tálamo, que no es

accidental, sino que se corresponde con los gradientes antes mencionados. Esta organización global concuerda con la organización en bandas de neuronas talámo-corticales descrita en el mono por Kievit y Kuypers⁸⁰.

2.2.- CONEXIONES DESDE EL COMPLEJO VENTRAL ANTERIOR-VENTRAL LATERAL (VA-VL)

El complejo VA-VL forma parte del grupo de núcleos ventrales del tálamo, que Rose y Woolsey¹⁴⁷ dividieron en tres componentes: el núcleo ventral lateral (VL), el núcleo ventral medial (VM) y el núcleo ventral posterior (VP). En el mono, además, se puede distinguir con claridad un núcleo con características celulares diferentes a VL, rostral a él, denominado núcleo ventral anterior (VA). Este núcleo es difícil de distinguir de la parte rostral de VL en el gato¹⁴, aunque algunos autores suelen referirse a él como la región de células relativamente grandes y poco agrupadas que se encuentra en el extremo anterior del complejo nuclear ventral^{8,134}. La extensión caudal de VA que cubre el polo rostral de LI presenta características diferentes al resto del núcleo en cuanto a densidad celular y en cuanto a actividad en AChE, según resultados propios y de otros autores³⁰. Por ello, en algunas descripciones¹³⁰ lo refieren como la "división dorsal de VL".

Según nuestros resultados, la región rostro-dorsal de VA envía conexiones a las áreas 5a y 5b sin una clara organización topográfica, como ya se había descrito anteriormente^{38,108,117,118,138,139,152,153,165}. Esta región es receptora de proyecciones del núcleo dentado del cerebelo¹⁴⁴.

Contrariamente, otras regiones más ventrales y mediales de VA en las que hemos observado menos neuronas que proyectan al área 5,

son receptoras de proyecciones de la sustancia negra, de los núcleos entopedunculares y de los núcleos fastigio e interpósito del cerebelo^{38,164} y, a su vez, envían conexiones a la corteza motora^{8,38} y a la corteza sensorial primaria⁸.

Papel

funcional
de VA.

Por otro lado, se sabe que, en el gato, la estimulación de VA a baja frecuencia produce respuestas de reclutamiento en las capas superficiales de la corteza del área 5, y lo mismo ocurre tras la estimulación a baja frecuencia de los núcleos profundos del cerebelo^{132,133}. Reinoso-Suárez^{131,132} había observado que la interrupción del tracto del braquium conjunctivum, TBC, producía una activación general de la corteza, en la que los potenciales de alta frecuencia aumentaban en una gran proporción. Superpuestos a esta activación aparecían husos de sueño localizados en una banda de corteza que topográficamente corresponde a las áreas 5 y 7. En apoyo de estos datos, hemos observado en nuestro material la presencia de neuronas que proyectan a las capas superficiales del área 5 desde VA y las regiones paralaminares.

Así, la proyección de VA junto con la de otras regiones paralaminares del tálamo modula en el área 5 mediante activación o sincronización de la actividad eléctrica la integración de la información que llega por otras vías; según esto, el estado de vigilia o somnolencia podría influir en la actividad de este área, como han sugerido Steriade y cols¹⁶¹.

VL es

un núcleo
complejo.

El núcleo VL es un núcleo grande y heterogéneo que se extiende sobre la superficie del complejo VP y rostralmente a él. En la zona de VL adyacente a VP existe una región de transición citoarquitectónica cuyas células muestran características similares a las de las células de VL y a las de VP. Esta región

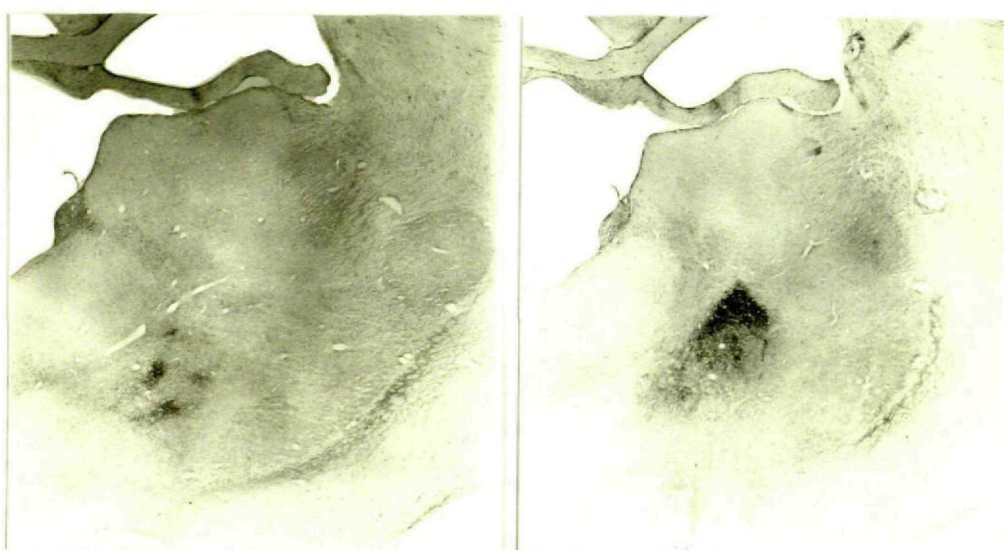


Fig. 41.- Fotomicrografías tomadas en campo claro y con pequeño aumento en las que se observa marcado terminal de HRP-WGA en la parte dorsal de VL y en la parte ventral del mismo núcleo, tras una inyección de este trazador en los núcleos lateral e interpositus del cerebelo. Obsérvese que la misma zona dorsal de VL proyecta al área 5b.

ha sido referida como la zona "espinal" de VL, VLsp⁶⁶. El resto del núcleo (parte "principal"¹³⁰) también es heterogéneo en estructura y en él se han propuesto incluso dos subdivisiones: una parte dorsal poco mielinizada, con células de mediano tamaño, y otra parte ventral, densamente mielinizada, en la que aparecen células grandes rodeadas por células pequeñas¹⁶². Además, sus límites con VLsp y LIO son de difícil definición, sobre todo en la zona dorso-medial adelgazada del núcleo, en la que coinciden los bordes de VL, CL y LIO (fig. 19b). La complejidad citoarquitectónica de esta zona, así como la de VLsp, han llevado a Updyke¹⁶⁸ a definir las como partes del grupo celular heterogéneo que forma una "concha" irregular envolviendo al núcleo LP (LPs-vim y LPs-v, respectivamente).

**Múltiples
conexiones
aférentes
de VLsp.**

En nuestros resultados, esta demarcación citoarquitectónica de VL se correlaciona en cierto modo con el patrón de conectividad hacia el área 5. Según hemos descrito, la región más dorsal de VLsp y la más ventral de la división "principal" de VL envían proyecciones al área 5a, distribuyéndose en el GL las que nacen de la parte lateral del núcleo, y en el GSs las que nacen de la parte medial. Por el contrario, la región dorsal de VL, incluyendo su prolongación dorso-medial, proyecta al área 5b. Aparte de las diferencias citoarquitectónicas de estas regiones de VL mencionadas por algunos autores tanto en carnívoros como en primates^{63, 162}, se han establecido también diferencias funcionales basadas en estudios anatómicos y electrofisiológicos. Así, se sabe que la región "espinal" de VL es receptora de fibras espino-talámicas que terminan de forma somatotópicamente organizada^{12, 13, 18, 28, 66}. También recibe fibras, con terminaciones así mismo organizadas, procedentes de los núcleos

de la columna dorsal (DCN)^{12,17}, del núcleo lateral cervical (LCN)¹², y de los núcleos profundos del cerebelo^{13,144}. Estas fibras se distribuyen en grupos de neuronas distintas cuyos dominios se solapan en cierto grado¹². De esta forma en VLsp confluye información de tipo somestésica, propiceptiva y nociceptiva, vestibular y motora. Esta confluencia ha sido confirmada con numerosos estudios electrofisiológicos^{89,119,122,129,148}. Así, se sabe que VLsp contiene neuronas que responden a la activación de fibras procedentes de receptores musculares profundos de tipo I y II, y de receptores vestibulares, al igual que el área 3a de la corteza. Todas estas propiedades llevaron a Berkley¹² a incluir VLsp en una región a la que denominó "concha" del núcleo VP, con estructura citoarquitectónica transicional entre los núcleos adyacentes, con neuronas que poseen un amplio rango de respuestas fisiológicas, similares o diferentes a las de las neuronas de los núcleos adyacentes, receptoras de impulsos aferentes de múltiples vías que convergen sobre ellas, y fuente de proyecciones eferentes que divergen y terminan en áreas corticales que rodean a las cortezas primarias. Esta "concha" comprende VLsp, Po, y una parte del núcleo geniculado medial magnocelular.

Así pues, las neuronas de VLsp son alcanzadas por una variada información procedente de la periferia. Es difícil establecer que las neuronas de VLsp que proyectan al área 5a transporten puntualmente hacia ella toda la información que reciben, pero sí se puede pensar que forman parte del sistema talámico que media las respuestas somestésicas que se producen en este área.

VI.
sistema
motor,
y Área 5.

La organización de las proyecciones espinotalámicas en VLsp y VL ventral²⁴ y la de las proyecciones que parten de esta región a la corteza motora^{110,134,162} han sido interpretadas como evidencia de que en ella existe una representación somatotópica en la que los niveles rostrales del cuerpo están representados en la zona medial y los niveles caudales en la zona lateral. Nuestros resultados muestran que la región de VL que proyecta al área 5a se solapa bastante con la que proyecta al área 4 de la corteza motora: la zona medial de esa región de VL envía conexiones a la parte lateral del área 5a, mientras la zona lateral las envía a la parte medial. Por otra parte se sabe que, en el mono, la proyección cortico-espinal del área 5 se organiza con un patrón somatotópico correspondiente¹¹³. También aquí nuestros resultados complementan el esquema de somatotopía, al mostrar que la zona de VL que proyecta a los puntos del área 5a en los que hemos registrado respuestas a estímulos somestésicos aplicados en la pata delantera, coincide topográficamente con la zona en la que se había observado que la estimulación eléctrica producía actividad motora de dorsiflexión en esta región del cuerpo¹⁴². Más aún, en nuestro estudio hemos detectado neuronas en VL ventral y en VLsp cuyos axones se bifurcan emitiendo colaterales en dirección a puntos de las áreas 4 y de la corteza motora y 5a, en los que está representada la pata delantera. Este resultado contrasta con los de Hendry y cols.³⁸ quienes no apreciaron coincidencia entre los campos de VL que proyectan al área 4 y los que proyectan al área 5a, por lo que dedujeron que la posibilidad de "colateralización" de las neuronas de este campo era muy poco probable. Apparently estos autores no acertaron a situar sus inyecciones de trazador sobre los puntos

topográficos de somatotopía correspondiente. Nuestros resultados además de otros que aportaremos más adelante, apoyan sólidamente la existencia de una representación somatotópica de la parte contralateral del cuerpo en el área 5a, receptora de aferencias somestésicas y motoras.

La organización de las proyecciones de VL al área 5b también sugiere una somatotopía similar a la del área 5a, aunque menos precisa.

Hemos observado que la región de VL que proyecta al área 5b muestra bastante solapamiento en la parte ventral con la que proyecta a 5a, mientras la parte dorsal proyecta específicamente al área 5b. Esta parte recibe un gran número de influencias monosinápticas de los núcleos profundos del cerebelo⁵⁸ (fig.41 de nuestro material), y se sabe que media las respuestas de reclutamiento que se registran en el área 5^{120,152}. A su vez, muchas neuronas de GSs que reciben proyecciones de VL "dorsal" proyectan a los núcleos del puente^{107,160}, estableciéndose un circuito cerebelo-cortico-pontino en el que está implicada el área 5b, al menos en el GSs. Tal relación, a su vez, se confirma con la proyección de las mismas zonas de VL a la corteza premotora, área 6^{134,162,169}, en la que también se registran respuestas de reclutamiento y que, como describiremos más adelante, tiene una importante interconexión con el área 5b.

Segregación laminar.

Oka y cols.¹²⁰ detectaron que las neuronas de la parte dorsal de VL cuya estimulación produce respuestas de reclutamiento en el área 5

proyectan a las capas superficiales de ésta. Efectivamente, en nuestro material hemos observado una población de neuronas en VL que proyectan a las capas I-II del área 5 y que muestran características morfológicas distintas de las que proyectan a las capas profundas. Esta misma segregación la hemos observado

también en el conjunto de neuronas que proyectan al área 4 y al área 6 de la corteza motora¹³⁰. La segregación morfológica sugiere también una segregación funcional en la influencia que esta región de VL ejerce sobre las capas superficiales y profundas del área 5b.

Conclusión. En resumen, la proyección de VA-VL relaciona al área 5a principalmente con los sistemas somestésico y motor, y en menor grado con el vestibular, mientras que relaciona al área 5b fundamentalmente con el sistema premotor y el de activación, y, en menor grado, con el sistema somestésico. Esta relación está somatotópicamente organizada en el área 5a, y con menor precisión en el área 5b.

2.3.- CONEXIONES DESDE EL COMPLEJO NUCLEAR POSTERIOR (Po)

Por límites y contenido imprecisos. El término "complejo posterior" o "grupo posterior" fué introducido por Rose¹⁴³. En este término incluyó la mayor parte del núcleo lateral posterior más un área mal definida que se extiende caudal y ventralmente hacia el área pretectal. Posteriormente Rose y Woolsey¹⁴⁷ describieron en el gato lo que denominaron "sistema pulvinar-posterior", que constaba de una parte dorsal, LP-Pu, y una parte ventral constituida por un grupo heterogéneo de células de difícil delimitación, al que denominaron grupo posterior. Este grupo lo incluyeron en el sistema talámico auditivo, ya que en él hallaron células degeneradas tras lesionar la corteza auditiva y regiones adyacentes. Posteriormente Poggio y Mountcastle¹²⁴ estudiaron electrofisiológicamente este grupo posterior y lo delimitaron con más detalle. En él incluyeron lo que conocemos como complejo lateral medial-suprageniculado, LM-Sg, PoM, PoL, PoI, y la parte magnocelular medial del núcleo geniculado medial.

**Conexiones
aferentes
de Po.**

Investigaciones posteriores sobre el aspecto conectivo de este grupo posterior han podido definirlo con más exactitud^{37,46,56,66,69,71,100,109,141}. Así, PoL ha sido referida como la única división que recibe conexiones del colículo inferior¹⁰⁹ y de las áreas auditivas AI y AII³⁷, y PoM como la división que recibe conexiones espinotalámicas^{12,28,46,100}. Este último incluye una parte de la región magnocelular del núcleo geniculado medial, constituida por células de mediano tamaño que también reciben fibras espinotalámicas^{12,28,46}, y que fué separada del grupo posterior por Updyke¹⁴⁸. Este autor denomina a esta región "campo supralemniscal". En nuestro trabajo hemos incluido esta parte en PoM. PoI fué distinguida inicialmente por Diamond y cols³⁷. A diferencia de las otras divisiones, ésta recibe proyecciones del campo asociativo ectosilviano posterior, de la corteza auditiva temporal y de las partes posteriores del GSs^{37,56,57}. Las proyecciones ascendentes aferentes de PoI son todavía desconocidas. Por su parte, la división LM-Sg está separada de las otras subdivisiones por conectar con la corteza visual^{56,57} y con el colículo superior⁴⁶. Por último incluimos en este apartado al núcleo ventral posterior inferior (VPi) que, aunque no está incluido propiamente en el grupo posterior, sus características celulares y conectivas le hacen formar parte junto a VLsp del grupo celular o "concha" que rodea al núcleo VP¹². VPi es un núcleo claramente distinguible en el mono¹²¹. Sin embargo Jones⁶⁵ se resiste a diferenciarlo como tal en el gato, aduciendo que la zona identificada como VPi en este animal por otros autores¹³⁶ es simplemente la zona de entrada del lemnisco medial. Estudios de conectividad posteriores²⁷ confirman la existencia de VPi como un núcleo claramente diferenciable en el gato, que se sitúa junto a

la región más ventral de VPI denominada "zona paralaminar de VPI.

Según nuestros resultados, el grupo **Transmite PoM** al **Área 5** un posterior es el núcleo talámico que más **esquema** proyecciones envía al área 5a que parten la **somatotópico** mayoría de PoM. PoL, Vpi y LM-Sg también **complejo?** participan de esta proyección. Algunos grupos de células de PoM también proyectan al área 5b, sobre todo desde niveles anteriores, mientras el grupo celular más abundante que proyecta a 5a se sitúa en niveles algo más posteriores. Este dato concuerda con los resultados de Tanji y cols.¹⁴³. Como ya hemos mencionado PoM es una región receptora de estímulos espinotalámicos. Además Berkley¹² describió proyecciones de DCN y LCN que terminan de forma topográficamente organizada, de modo que las fibras del núcleo gracil terminan en la parte lateral de PoM, mientras las del núcleo cuneatus terminan en la parte medial. Una somatotopia similar se encuentra en las proyecciones espinotalámicas^{28,143}. Tanji y cols.¹⁴³ también sugirieron una representación somatotópica en PoM, en base al agrupamiento de las neuronas corticotalámicas que proyectan a un foco cortical del área 5 en el que registraron respuestas al aplicar un estímulo somestésico en las vibrisas del gato.

Los primeros estudios electrofisiológicos realizados en PoM¹²⁶ resaltaron la notable diferencia entre las propiedades somestésicas de este núcleo y las del adyacente VP: En PoM las neuronas responden a estímulos de más de una submodalidad aplicados en campos receptivos grandes. Esto es, no tienen especificidad en cuanto a submodalidad ni en cuanto a campo receptivo, lo cual está en gran correspondencia con la forma difusa de terminación de las fibras espinotalámicas y lemniscales en este núcleo^{12,28,44}. Aunque Poggio y Mountcastle¹²⁶ no reconocieron en PoM una somatotopia clara, posteriormente

Curry³¹, Berkley¹¹, y Craig y cols.²⁹ han confirmado electrofisiológicamente una representación somatotópica en la que se organizan las terminaciones cutáneas y propioceptivas de amplios campos receptivos contralaterales. Como ya Poggio y Mountcastle habían sugerido, Guilbaud³¹ descubrió en PoM la existencia de neuronas que respondían a la estimulación nociceptiva. Más tarde, Kniffki y Craig³¹ han confirmado que estas neuronas se organizan en una representación somatotópica.

Otras proyecciones corticales de PoM. Por otro lado, las proyecciones talamo-corticales de PoM son bastante discutidas, sobre todo en lo concerniente al área sensorial de PoM.

secundaria, SII. Mientras Jones⁴³ considera que PoM no proyecta a la representación somatotópica en SII propiamente dicha, sino a la parte adyacente, otros autores coinciden positivamente en la existencia de esta proyección^{10,137}. Se han descrito, por otro lado, proyecciones desde PoM a las áreas 4y y 46 de la corteza motora¹³⁴, a la 42 área sensorial, SIV⁴², y al área 3a de la corteza motora^{119,129}. PoM también proyecta a la región SSa (fig. 24), región de corteza en la que se detectan respuestas tras estimular el nervio vestibular^{101,129}. Como hemos descrito, todas estas áreas corticales tienen una gran relación con el área 5a, SIII. Es sugestivo pensar que una región talámica que bordea al núcleo VP y que contiene una representación somatotópica distinta a la de VP, en la que además hay un componente de sensibilidad dolorosa, proyecta a todo un cinturón de corteza que rodea al área somatosensorial primaria, SI, y que contiene varias representaciones somatotópicas³.

En resumen, las propiedades de PoM y sus proyecciones aferentes indican que en este núcleo existe una representación somatotópica fundamentalmente contralateral y de características

polimodales. La amplia proyección organizada de PoM al área 5a, y en menor grado al área 5b, traslada a estas áreas una o dos representaciones somatotópicas sensoriales de características similares.

Otras Según nuestros resultados PoL envía un número bastante menor de proyecciones al área 5a del complejo que PoM, y éstas se dirigen principalmente hacia posterior.

la cara medial del hemisferio. De PoL se sabe que recibe conexiones del colículo inferior¹⁰⁹, y algunas proyecciones espinotalámicas¹², y que envía conexiones al área 4 de la corteza motora¹³⁴. Por otro lado, en PoL se han registrado potenciales vestibulares y somestésicos¹⁴. Las proyecciones de PoL al área 5a contribuyen probablemente a vehicular este tipo de información a este área, aunque harían falta más datos para establecer el papel funcional de estas proyecciones.

En cuanto al resto de las subdivisiones de Po, quizá habría que destacar al núcleo LM-Sg, que según nuestros resultados contribuye en forma escasa a la proyección al área 5b. Se sabe que este núcleo proyecta a zonas corticales complejas como la corteza insular^{54,37}, y que está relacionado con las vías visuales extrageniculadas⁴⁴. Como veremos más tarde, esta proyección queda enmarcada en un contexto en el que el área 5b participa en el sistema de integración visuo-motor.

Por último, en nuestros resultados hemos mencionado la escasa proyección al área 5a desde la zona más ventral de VPl. Esta zona pertenece en parte al núcleo VPi, y en parte a la zona "paralaminar" de VPl descrita por Craig y Burton²⁴, muy implicada en la nocicepción. De nuevo, este sistema se relaciona con el área 5a por medio de sus conexiones talámicas.

2.4.- CONEXIONES DESDE EL COMPLEJO LATERAL POSTERIOR-PULVINAR (LP-Pu)

Sistematización

de este

complejo nuclear.

El complejo LP-Pu está formado por un complicado grupo nuclear. En el gato, este grupo consta del núcleo pulvinar, Pu, y del núcleo lateral posterior, LP, que contiene varias subdivisiones. Estas han sido delimitadas de muchas formas, siguiendo criterios de conectividad aferente y eferente, y de citoarquitectura^{14, 37, 47, 48, 50, 109, 116, 136, 137, 147, 168, 174} dando lugar a cierta confusión sobre la terminología. La delimitación nuclear de LP de Graybiel y Berson⁵⁰ combina las observaciones acerca de la actividad histoquímica de la AChE con las de conectividad. Su estudio describe una gran correlación entre zonas que muestran un determinado patrón de actividad enzimática con zonas cuyo patrón conectivo es homogéneo; por esta razón, y por consistencia de resultados de nuestro equipo con los de estos autores, hemos conservado la terminología propuesta por ellos.

Graybiel y Berson⁵⁰ dividen este complejo en dos núcleos: El complejo LP-Pu, que recibe aferencias visuales de la vía extrageniculada, y LM-Sg, que recibe fibras aferentes de la corteza auditiva y de las capas profundas del colículo superior. LP-Pu contiene a su vez tres subdivisiones: la división medial del núcleo lateral posterior, LPM, rica en AChE y receptora de conexiones de las capas superficiales del colículo superior, la división lateral, LPL, que recibe conexiones de la corteza estriada y de otras áreas de la corteza visual, y el núcleo pulvinar, Pu, que recibe proyecciones de la región pretectal y se asocia con una zona lateral que recibe proyecciones de la retina y del área 17. Por otro lado, el núcleo lateral intermedio, LI, contiene dos partes: la división caudal, LIC, que recibe

conexiones del borde pretectotectal³⁰, y la división oral, LIO, del que con nuestra aportación sabemos que está muy relacionada con el área 5.

Según nuestros resultados, de todos estos núcleos, solamente LI, LM-Sg, y Pu proyectan al área 5, siendo LIO la fuente del mayor número de proyecciones, que se dirigen sobre todo hacia el área 5b. La parte ventral de LIO, sin embargo, envía una proyección relativamente organizada al área 5a. La parte posterior y algo más dorsal de LIO y la parte rostral de LIC envían proyecciones, también con cierta organización, al área 5b.

LI es una fuente sustancial de proyecciones al área 5. Las primeras evidencias sobre la proyección de LP al área 5 en el gato fueron referidas por Graybiel^{47,48}, quien observó degeneración anterógrada en el área 5 al lesionar LP, LI y Pu. Esta proyección ha sido estudiada con más detalle por numerosos autores^{38,106,117,118,120,139,}

^{140,143}. Sin embargo, ninguno de estos estudios aporta una visión completa del patrón de proyección y, además, los resultados difieren de un estudio a otro. Por ejemplo, mientras Tanji y cols.¹⁴³ describen una proyección muy escasa, Hendry y cols.³⁸ hacen referencia a una proyección muy abundante al área 5a desde regiones muy dorsales de LIO, probablemente, creemos, porque en sus experimentos afectó también al área 5b. Los resultados de Niimi y cols.^{117,118} abogan en favor de un mayor número de proyecciones desde LP al área 5a que al área 5b, lo que claramente contrasta con nuestros resultados. Los únicos datos consistentes con los nuestros son los que aporta Robertson^{139,140}. **LI recibe proyecciones somestésicas...**

Existen pocos datos sobre las proyecciones aferentes subcorticales de LIO. Graybiel⁴⁹ había descrito proyecciones

desde la formación reticular. Updyke¹⁴⁸ observó que este núcleo manifestaba una gran heterogeneidad celular y conectiva, y lo incluyó en el grupo celular que, según refirió, forma una "concha" ("LP shell" o LPs) alrededor de LP. LIO se correspondería con la parte rostral de esta "concha", LPs-r. Sin embargo, Updyke¹⁴⁸ no aportó datos sobre las proyecciones aferentes ascendentes de la parte ventral de LPs-r, que es la que proyecta al área 5a según nuestros datos. Solo recientemente, Craig y Burton²⁸ han señalado la existencia de proyecciones espinotalámicas organizadas topográficamente a la parte ventral de LIO. Estos autores describen en su estudio dos patrones de terminación espinotalámica en este núcleo: el de las fibras espinotalámicas que terminan en la parte ventral y que se organizan siguiendo la misma somatotopía que en PoM, es decir, con representación de todos los niveles espinales, y el de las fibras espinotalámicas procedentes exclusivamente de los niveles medulares cervicales, que terminan en la región más dorsal de LIO, y que penetran también en LIC y en la parte medial de Pu. El primero de los campos de terminación mencionado se solapa con sorprendente exactitud con el campo que hemos descrito que proyecta al área 5a. Este hecho es bastante coherente con el sistema conectivo y funcional en el que el área 5a está enmarcado, y confirma una vez más nuestra evidencia sobre la existencia de una representación somatotópica en el área 5a.

... y
visuales.

El segundo de los campos de terminación espinotalámico en LIO-LIC de Craig y Burton²⁸ se solapa, sin embargo, con el que hemos descrito que proyecta al área 5b. Numerosos autores^{13,30,148} afirman que este campo recibe proyecciones desde muchas estructuras relacionadas con el sistema visual extrageniculado^{13,30,148}. Sin embargo, tras cuidadosa revisión de sus resultados, nuestra

opinión es que ninguna de las terminaciones mencionadas por ellos alcanza claramente esta región del tálamo. Solo las proyecciones procedentes de la región cortical suprasilviana antero-medial (AMLS) que se dirigen hacia la parte rostral de LIC^{147,15}, tienen una clara relación topográfica en su terminación con el campo que proyecta al área 5b. Esta opinión se apoya con el hecho de que, como describiremos más adelante, AMLS también envía conexiones directas cortico-corticales al área 5b. Por otro lado, LIO y las partes rostrales de LIC son receptoras de conexiones aferentes desde el cerebelo¹⁴³. Es decir, las características conectivas de LIO nos sugieren que este núcleo transporta al área 5b, mediante sus proyecciones eferentes, información procedente de los campos visuales periféricos y del sistema motor.

Es preciso tener en cuenta, no obstante, que la principal fuente de proyecciones aferentes de LI, igual que de otros núcleos "no primarios" del tálamo, es precisamente la corteza cerebral, y que la mayor parte de sus eferentes se dirigen hacia ella. Este hecho también nos sugiere que este complejo es un centro de "ampliación", de "resonancia", o de "enfaticización" de la actividad de las regiones corticales con las que conecta.

Por último, según nuestros resultados, la parte más rostral de Pu proyecta al área 5b en el GSs. Además de las proyecciones espinotalámicas, esta parte recibe proyecciones de la región pretectal³⁰. La participación del área 5b en el sistema tecto-pretectal se acentúa con la proyección que recibe del complejo LM-Sg, que es receptora de conexiones desde las capas profundas del colículo superior³⁰.

conclusión. En resumen, el área 5a recibe un conjunto de proyecciones desde LIO que se organizan topográficamente y son acordes con la existencia de una representación somatotópica. El carácter predominantemente

somestésico y motor de las terminaciones nerviosas que llegan al campo de LIO que proyecta al área 5a indican que este área participa en un sistema de integración sensitivo-motriz. En cambio, el área 5b recibe proyecciones de partes de LP-Pu cuyas características conectivas son propias de un sistema de integración sensitivo-motriz y visual más complejo.

2.5.- CONEXIONES DESDE LOS NÚCLEOS INTRALAMINARES

La subdivisión de estos núcleos en base a criterios citoarquitectónicos es bien conocida y aceptada, y el tema no ha dado lugar a controversia^{14,133,136}. Así, los núcleos intralaminares anteriores están representados por el núcleo central lateral, CL, el núcleo paracentral, Pc, y el núcleo central medial, CeM. Algunos autores incluyen a CeM entre los núcleos de la línea media⁹³, mientras otros lo incluyen en el grupo de los núcleos intralaminares anteriores en base a su relación topográfica con la lámina medular interna. El grupo de los núcleos intralaminares posteriores está representado por el complejo centro mediano-parafascicular (CM-Pf).

En cuanto a las proyecciones de los núcleos intralaminares a la corteza, su existencia se cuestionó durante mucho tiempo debido a las limitaciones de las técnicas usadas. Sin embargo, estudios relativamente recientes las han confirmado definitivamente^{70,80,94}. Así, se sabe que las terminaciones de CL, Pc, y CeM se distribuyen ampliamente por la corteza, aunque las fibras de cada uno de estos núcleos tiene campos preferentes de terminación^{63,93}.

CL es la principal fuente de número de proyecciones de los núcleos intralaminares al área 5 procede de CL, y que intralaminares estas proyecciones se dirigen en mayor número al área 5b en el GSs que al área 5a en el GL. Estas proyecciones se originan tanto en las células grandes que reciben proyecciones espinotalámicas¹⁸, como en las células pequeñas que reciben terminaciones cerebelosas, en concordancia con lo descrito por Hendry y cols.³⁸.

Clásicamente se concebía a CL como un núcleo cuya proyección se distribuía por toda la corteza, hecho que apoyaba el papel de este núcleo en el sistema reticular activador. Sin embargo, recientemente se han descrito en él algunas especializaciones topográficas, por ejemplo, su proyección preferente a los campos sensorio-motriz y parietal^{93,110,134,149}. Incluso se han especificado separaciones, quizá demasiado estrictas, entre territorios de CL que proyectan a diferentes campos corticales⁴³. Por otro lado, CL recibe terminaciones subcorticales de muchas fuentes relacionadas con los sistemas motor, somestésico y visual, como el tracto espinotalámico, los núcleos DCN y LCN, los núcleos profundos del cerebelo, la sustancia negra, los núcleos entopedunculares, el colículo superior y la formación reticular^{12,13,17,18,26,43,58,114}. La relación de CL con el sistema somato-motor se reafirmó con el hecho de que muchas de sus neuronas proyectan a la vez al núcleo caudado y a la corteza somato-motora por medio de colaterales del mismo axón⁹³. En nuestros resultados, además, hemos observado la presencia de algunas neuronas de CL que proyectan por medio de colaterales al área 3b de SI y al área 5, y de otras que proyectan al área 4 de la corteza motora y al área 5.

CL también está implicado en el sistema de la nocicepción, como demuestran claramente los resultados de los experimentos electrofisiológicos de Applebaum y cols.³ y de Giesler y cols.⁴³. En estos estudios se refiere que en CL terminan fibras espinotalámicas cuyas características cumplen las propiedades de mediadoras de estímulos dolorosos. Además, se ha descrito la presencia relativamente alta de péptidos opiáceos en CL, y en general en todos los núcleos intralaminares⁶.

Por otra parte, los resultados de algunos experimentos sugieren que CL está implicado en el control de la iniciación de movimientos visuales dirigidos^{134,135}, función en la que también se ha implicado al área 5^{41,112}.

Todos estos datos hacen pensar a algunos autores que CL, y en conjunto, los núcleos intralaminares, están relacionados con el sistema de integración sensoriomotriz y de la nocicepción. En este sistema está, de alguna forma, envuelta el área 5, por medio de las conexiones que recibe desde este núcleo, aquí descritas.

2.6.- CONEXIONES DESDE EL NUCLEO LATERAL DORSAL

Hemos observado que la parte más ventral y posterior de este núcleo proyecta al área 5b en el GSs. Esta proyección procede de la parte ventral de LD, que Graybiel y Berson³⁰ denominaron división medial, LDm, diferenciándola de la división lateral, LDl, por su menor actividad en AChE y por su menor celularidad. Esta separación, además, concuerda con las diferencias en los patrones conectivos de ambas divisiones. Mientras LDl conecta con el área retrosplenial¹²⁵ y con el presubiculum¹⁴⁰, es decir, con el sistema límbico, LDm conecta con la corteza parietal^{9,140} y con las áreas límbica anterior y cingular, que a su vez proyectan a las áreas 5b y 7 de la corteza parietal¹²⁵. Dada esta diferenciación conectiva, Graybiel y Berson³⁰ propusieron la

inclusión de LDm en el núcleo LP. En nuestro material, efectivamente, hemos observado que la escasa población neuronal de LDm que proyecta al área 5b es una prolongación, al menos espacial, de la población "proyectante" de LIO-LIC. Por otro lado, la población neuronal de LDm ventral que proyecta al área 5b se continúa dorsalmente con la que proyecta al área 7¹⁴⁴. Este área está muy relacionada con sistemas asociativos complejos, incluido el sistema límbico¹⁰³. Es sugestivo pensar que el área 5b en el GSs participa de alguna manera en este sistema, dadas sus características de conectividad de asociación sensitivo-motora y visual.

2.7.- PATRON LAMINAR DE LAS PROYECCIONES TALAMICAS AFERENTES AL AREA 5

Lorente de Nó⁹² distinguió en su estudio dos tipos básicos de conexiones aferentes a la corteza cerebral según el patrón de distribución de las terminaciones en las diferentes capas corticales. Tras esta descripción estaba generalmente admitida la idea de que los axones denominados "específicos" se originaban en los núcleos talámicos de recambio sensorial y, quizás, en otros núcleos de la parte dorsal y lateral del tálamo. En cambio, los axones "inespecíficos" se originaban en los núcleos intralaminares y en las regiones adyacentes. Sin embargo, estudios posteriores han sugerido que este esquema es demasiado simple, por varias razones; Por un lado, las fibras "específicas", también denominadas de "clase I"⁴⁰, no están igualmente organizadas a lo largo de toda la corteza sino que, aunque la mayoría de ellas terminan en las capas III-IV, existen diferencias significativas en cuanto a la distribución de estas terminales en las capas,

cuando uno las examina en diferentes áreas corticales e incluso dentro del mismo área cortical^{36,40,39,67,90}. Por otro lado, el grupo de fibras "inespecíficas", o de la "clase II"⁴⁰ no debe incluir a todas las fibras cuya característica común es la de distribuir su terminación fuera de las capas III-IV de la corteza.

La división estricta de los núcleos talámicos en "específicos" e "inespecíficos" no es apropiada.

En apoyo de este concepto, Herkenham³⁹ identificó dos grupos de tales fibras: unas que terminan en la capa VI y otras que terminan en

la capa I. Mientras las fibras "específicas" o de la "clase I" se originan solo en algunos núcleos talámicos, las fibras "inespecíficas" o de la "clase II" se originan en todos los núcleos, incluyendo los núcleos "específicos" como el núcleo geniculado lateral^{23,91}, el núcleo VL y el núcleo ventral posterior¹²⁴.

En nuestros resultados hemos descrito la existencia en VL de dos poblaciones de neuronas distintas, entremezcladas; unas proyectan a las capas superficiales del área 5, y otras a las capas profundas. Estas dos poblaciones neuronales se diferencian entre sí por el tamaño de sus células. Los tamaños son similares, respectivamente, a los de las dos poblaciones neuronales de VL que, de igual manera, proyectan a las capas superficiales y profundas de las áreas 4 y 6 de la corteza motora^{124,130}. Las implicaciones funcionales de esta segregación pueden ser múltiples y complejas, pero es evidente que la información procedente de los núcleos talámicos alcanza la corteza del área 5 mediante dos vías paralelas que terminan en distintas capas. Oka y cols.¹²⁰ demostraron que neuronas de VL cuya terminación se distribuye en la capa I son responsables de las respuestas de reclutamiento producidas en la corteza parietal (área 5) tras

estimular el cerebelo. Es posible, pues, que la aferencia que alcanza a las capas superficiales module de alguna forma la actividad "específica" de las neuronas de las capas más profundas de la corteza y, en consecuencia, la respuesta eferente.

Segregación laminar de las proyecciones talámicas en el Área 5.

Por último, queremos mencionar nuestra observación de que existen diferencias entre los patrones de terminación de las fibras de cada núcleo talámico en el área 5. Las fibras procedentes de PoM terminan sólo en la capa III-IV y algo en la VI; las fibras procedentes de VL y LI terminan en las capas I, III-IV y VI; las procedentes de CL terminan en la capa VI y las procedentes de Pc terminan en la capa I. Estas diferencias enfatizan el diferente papel que cada una de estas proyecciones debe jugar en la integración intracortical de la información recibida en el área 5.

En resumen, los núcleos talámicos que proyectan al área 5 contienen al menos dos poblaciones neuronales diferentes y entremezcladas cuyas proyecciones se dirigen hacia capas corticales diferentes. Además, existen diferencias en el patrón laminar de las terminaciones que cada núcleo talámico envía a un mismo área cortical, el área 5. Esta heterogeneidad juega, sin duda, un papel importante en la integración intracortical que se lleva a cabo en el área 5.

3.- CONEXIONES AFERENTES CORTICO-CORTICALES AL AREA 5

Las conexiones cortico-corticales del área 5 se empezaron a estudiar mediante técnicas de impregnación argéntica de degeneración axonal anterógrada en el gato^{54,55,72,74,77,78}, y en el mono^{64,73,75,123}. Según estos trabajos, las proyecciones cortico-corticales del área 5 proceden fundamentalmente de SI y de las cortezas motora y premotora del mismo hemisferio. Asimismo, se describió que las conexiones de SI se organizan topográficamente, de forma que trasladan al área 5 -generalmente no se hacen referencias a subdivisiones citoarquitectónicas- una representación de la superficie corporal contralateral del gato. Los mismos estudios mencionan muy superficialmente que las proyecciones desde la corteza motora se disponen también de forma topográficamente ordenada: las que proceden del área 4 proyectan a la parte anterior del área 5 y las del área 6 a la parte posterior.

Existían aspectos polémicos como, por ejemplo, las proyecciones desde el área somatosensorial secundaria, SII, que Jones y Powell⁷² y Heath y Jones⁵⁵ cuestionaban mientras Kawamura y Otani⁷⁸ las mencionaban entre sus resultados. Otro aspecto polémico eran las proyecciones desde las áreas visuales 20 y 21, que Heath y Jones⁵⁵ tampoco aceptaban, mientras Pandya y Kuypers¹²³ las describían en el mono.

Conexiones somestésicas del área 5. Estudios más recientes realizados con técnicas de trazado axonal retrógrado han matizado alguno de estos aspectos, pero la

mayoría se han realizado en el mono, y todavía se mantiene controversia sobre, por ejemplo, cual o cuales de las divisiones citoarquitectónicas de SI proyectan al área 5: si

todas, como propugnan algunos autores^{68,78}, o solo las más caudales, i. e. áreas 1 y 2^{17,170}.

Áreas SII y SIV. Con respecto a SII, Yamaguchi y cols.¹⁷⁷ demostraron en el gatito existencia de proyecciones al área 5 restringidas al GL y a la cara medial del hemisferio, en la parte más rostral del SSpl. En un estudio muy reciente, Burton y Kopf²² han descrito la existencia de proyecciones recíprocas entre SII y la parte del área 5a situada en el labio medial del SSs anterior y en la parte rostral de SSpl. En nuestros resultados hemos observado la existencia de proyecciones desde SII al área 5, aunque escasas, y sobre todo tras inyecciones masivas de trazador. Estas proyecciones no se ponen de manifiesto tras inyecciones más restringidas en el área 5. Es posible que las proyecciones que aparecen tras inyecciones masivas procedan de zonas del área 2 pr.i que no corresponden con el área SII propiamente dicha²². Por otro lado, la identidad de la región del labio medial del SSs anterior, que estos autores definen como área 5a, está ahora muy discutida. Sanides y Hoffmann¹³¹ describieron diferencias citoarquitectónicas en esa región y la separaron del área 5, denominándola región suprasilviana anterior, Ssa. Las proyecciones que Ssa recibe del tálamo tienen orígenes similares a los del área 5a⁴, y nuestros resultados indican que Ssa envía una fuerte proyección al área 5a (fig. 38). En 1983, Clemo y Stein²³ descubrieron que esa región contenía representaciones de algunas partes del cuerpo del gato, con situación invertida a la correspondiente de SII, y la incluyeron en SII, concluyendo que ésta contenía dos representaciones sensoriales. Sin embargo, Mori y cols.¹¹ han identificado electrofisiológicamente una representación completa de la superficie corporal en Ssa, a la que incluyen en el área 5 aunque la denominan "quinta área

somestésica", "SV". Adicionalmente, en esa zona se han registrado también potenciales vestibulares¹²⁹.

Los datos de citoarquitectura, los de conectividad talámica y los de conectividad cortico-cortical son suficientes para hacernos pensar que, efectivamente, Ssa es un área somatosensorial distinta de SI, SII, y SIII, y que las proyecciones que Burton y Kopf describen desde SII al área 5a se dirigen realmente a Ssa.

El otro lugar de proyección de SII al área 5 descrito por Burton y Kopf²² y por Yamaguchi y cols.¹⁷⁷ es la región de corteza situada inmediatamente por delante del extremo rostral del SSpl. En este trabajo discutimos también la identidad de esta región. Según nuestras observaciones, tiene características citoarquitectónicas distintas a las de las áreas 5a y 5b, y envía gran cantidad de proyecciones aferentes al área 5a (fig.38). Datos de nuestro material indican que su patrón conectivo talámico es similar al del margen posterior del área 5a en el GSs. No existen más datos anatómicos ni electrofisiológicos sobre esta región, pero es sugerente la idea de que constituya otra región somatosensorial distinta.

Proyecciones de SIV al área 5a. Burton y Kopf²² describen, así mismo, proyecciones al área 5a desde la parte rostral del labio dorsal del SEcsa, lugar en donde Clemons y Stein²⁴ han identificado la "cuarta área somatosensorial", SIV. Según su descripción, estas proyecciones se dirigen hacia las mismas regiones anteriormente discutidas, i. e., Ssa y la cara medial del hemisferio. En nuestro material hemos observado, así mismo, proyecciones desde SIV hacia el área 5a sólo en los casos de inyección masiva. Es posible que la proyección de SIV al área 5a sea escasa y que, de nuevo, los resultados de Burton y Kopf se trasladan a Ssa y a la región

desconocida de la cara medial del hemisferio. En concordancia con esto, Reinoso-Suárez y Roda¹³ han descrito proyecciones desde Ssa y desde la cara medial del hemisferio que se dirigen a la parte intermedia de SIV.

Como hemos mencionado en la introducción, se conoce electrofisiológicamente la existencia en el área 5a de una representación somatotópica a la que Tanji y cols.¹⁶ denominaron SIII, y que nosotros enmarcamos en el área 5a. Esta representación recibe proyecciones somatotópicamente organizadas de SI^{7,2}. Nuestros datos apoyan esta somatotopía ya que, como hemos descrito, la región del área 5a que contiene campos receptivos de la pata delantera recibe proyecciones de las regiones de SI que contienen la misma representación^{9,6}. Es más, hemos descrito que también recibe proyecciones de la parte de la corteza motora que se sabe que contiene esa representación^{11,5}, i. e., de la parte del área 4 γ situada en el labio inferior y lateral del SC. Estas proyecciones, además, son recíprocas⁷.

Es atractiva la idea de que el área 5a queda enmarcada dentro de un "cinturón" de áreas somatosensoriales complementarias que rodean a SI pero que, a diferencia de ésta, integran información polimodal y proyectan a áreas asociativas más complejas.

**El Área 5b
recibe
conexiones
diferentes.**

El área 5b, según nuestros resultados, recibe un patrón más restringido de proyecciones somestésicas. Sin embargo recibe conexiones de regiones de corteza relacionadas con el sistema visual, concretamente de AMLS, del área 21, y de la parte más rostral del área 19. Aunque, como ya hemos mencionado, la existencia de estas conexiones no fué aceptada en un principio, Squatrito y cols^{3,8,9} describieron proyecciones desde estas áreas al área 5, aunque sin mencionaron a qué subdivisión. Según estos

autores, estas proyecciones se dirigen sólo a las partes del área 5 que contienen representación de la cabeza y cuello (recordemos la proyección talámica desde LP-Pu al área 5b, que procede de zonas a las que llegan terminaciones espinotalámicas exclusivamente cervicales). Por otro lado, hemos descrito que el área 5b recibe conexiones de las áreas 6a β y 6a α de la corteza premotora en las que se sabe que radica representación de las partes proximales del cuerpo^{1,3}. Además, hemos observado proyecciones al área 5b desde la área cingular que, se sabe que son recíprocas^{1,2}, desde la corteza esplenial visual, y desde el área 7.

Todos estos datos enmarcan al área 5b en un campo asociativo, algo más complejo que el área 5a, en el que se integra información somestésica, visual, y del sistema límbico.

3.- CONSIDERACIONES FUNCIONALES

Algunas propiedades funcionales del área 5 de la corteza parietal en el sistema somatosensorial del mono son conocidas desde hace tiempo.

5a: De nuestro estudio se desprende que, en el un área somestésica. gato, los núcleos talámicos VL, VLsp, CL, Po y la parte rostral de LIO, pueden ser considerados como un eslabón intermedio que recibe información somatosensorial, propioceptiva, exteroceptiva profunda y superficial, nociceptiva, motora y vestibular, y la envía al área 5a a lo largo de unas vías somatotópicamente ordenadas. A su vez la corteza motora (área 4 γ), que controla la musculatura de las partes distales del cuerpo^{11,12}, y la corteza somatosensorial primaria también proyectan al área 5a de forma somatotópicamente ordenada. Así mismo, otras áreas corticales, posibles representaciones sensoriales adicionales como SV y la región de la cara medial del hemisferio, también proyectan al área 5a.

Así pues todos nuestros datos indican que el área 5a constituye un área somestésica asociativa en la que, a diferencia de SI, convergen estímulos polimodales, y que participa en la nocicepción. Esta afirmación no es totalmente excluyente de otras posibles funciones del área 5a, como indica la conexión desde el área visual 21.

5b: Las proyecciones aferentes que hemos un área asociativa? descrito para el área 5b son más complejas, combinándose conexiones encuadrables en varias esferas funcionales: Por un lado la somato- motora, derivada de VL, LIO y CL y de las áreas corticales 6a α y 6a β que en conjunto controlan posición espacial y los movimientos

de la musculatura axial y de la cabeza y cuello. Por otro lado la de los sistemas visual y visuo-motor, procedentes de LIC, CL, Pu, áreas 19, 20 y 21. Finalmente la de las estructuras relacionadas con el "cerebro límbico", implicadas probablemente en la correlación afectiva de las informaciones somestésica y visual antedichas (LD, corteza cingular y límbica anterior). Hay que añadir, además, la existencia de un gran número de proyecciones desde el área 7, área asociativa polimodal por excelencia, que complica aún más el conjunto de la información que llega al área 5b.

El área 5b forma parte de la corteza asociativa parietal en la que se describieron husos de sueño superpuestos a la actividad cortical general inducida por lesión del pedúnculo cerebeloso superior^{131, 132}. Las proyecciones que hemos descrito desde VA-VL y desde la zona paralamina hacia la capa I podrían constituir la base anatómica que organizara este fenómeno, lo que daría significado a los datos electrofisiológicos existentes sobre cambios electroencefalográficos inducidos por estimulación de estas regiones talámicas¹³³.

Actividad neuronal en el Área 5 y conducta. Mountcastle y cols.¹¹² y Burbaud y cols.²¹, pusieron de manifiesto en el mono la existencia en la parte rostral del área 5 de un porcentaje alto de neuronas que se activan antes y durante la ejecución de movimientos en los que se manipula o se proyecta el brazo hacia un objeto sobre el que el animal dirige su atención. En la parte caudal del área 5, en cambio, el porcentaje mayor de neuronas se activa en movimientos del cuello, cabeza y ojos, destinados al rastreo y fijación de un objeto situado en el campo visual inmediato. En la actividad de estas neuronas también influye el

estado "atencional" del animal. Experimentos en los que se extirpa la corteza parietal posterior en el mono, que incluye el área 5, conducen al fallo sistemático de estos actos¹⁶. Estas neuronas coexisten con otras de características más parecidas a las de SI que se activan con movimientos articulares pasivos y con estímulos cutáneos pero, a diferencia de las de SI, sus respuestas se reducen considerablemente durante el sueño¹⁶¹. Una apreciable proporción de neuronas en esta zona responde a estímulos nociceptivos y termoalgésicos procedentes de las patas traseras y delanteras, del cuello, y de la cara, por lo que se ha sugerido que, en el hombre, esta zona de corteza o su "equivalente" estaría implicada en el síndrome del "miembro fantasma"^{172, 174}.

Así mismo, en el gato, Fabre y Buser³⁴ describieron severas alteraciones en el control de movimientos guiados visualmente al lesionar las áreas 5 y 7 de la corteza parietal. Los mismos autores consideran que estas alteraciones son debidas a la pérdida de una afluencia polimodal, como la que demuestran las proyecciones aferentes que nosotros hemos descrito en este trabajo, absolutamente necesaria para la orientación del cuerpo en el espacio.

Finalmente, las alteraciones que aparecen en los humanos cuando hay una lesión en la corteza parietal son mucho más complejas que las que aparecen en el mono, pero incluyen desajustes visuo-motores^{30, 33} que implican la desconexión de un sistema asociativo somestésico y visual similar al que hemos descrito en el área 5 para el gato. No obstante, la carencia de datos sobre lesiones limitadas a subdivisiones del área 5 hace imposible atribuir hoy un papel funcional más o menos específico a las áreas 5a y 5b.

La organización conectiva descrita en este trabajo

constituye un substrato anatómico que puede dar fundamento a las funciones fisiológicas que se atribuyen al área 5. Efectivamente, sus conexiones aferentes la dotan para intervenir en un sistema que media en el control de la posición del cuerpo en el espacio y de la organización de movimientos visualmente dirigidos.

CONCLUSIONES

El estudio de la organización anatómica del área 5 en el gato, desarrollado en cada una de las fases planteadas en nuestros objetivos, nos lleva a las siguientes conclusiones:

1* La citoarquitectura del área 5 presenta diferencias que se manifiestan en progresión anteroposterior 5a-->5b. También existen diferencias mediolaterales intraareales posiblemente asociadas a la existencia de, al menos una representación somatotópica. La transición estructural entre las subdivisiones 5a y 5b, así como entre el área 5 y las áreas corticales adyacentes no es brusca. Por el contrario, existen regiones limítrofes que presentan características citoarquitectónicas intermedias. Así mismo, su actividad enzimática en general tiene más características de área cortical asociativa que de área cortical primaria.

2* La organización global de las conexiones talámicas aferentes al área 5 se puede describir según dos patrones topográficos. El primer patrón dirige las fibras originadas secuencialmente en los planos horizontales ventro-dorsales hacia planos coronales antero-posteriores de la corteza. El segundo patrón dirige las fibras originadas secuencialmente en los planos sagitales medio-laterales hacia planos sagitales también secuenciales latero-mediales.

Estas conexiones parten de más de un núcleo talámico, y existe una transición gradual en la disposición espacial de los grupos neuronales que proyectan a puntos contiguos de la corteza. Dicha transición se produce a veces atravesando límites nucleares

precisos y se observa en todos los casos, incluso en poblaciones que proyectan a áreas corticales diferentes.

3* Cuando se analiza la proyección desde cada núcleo talámico en concreto se deduce que:

a) El área 5a recibe conexiones de VLsp y la región ventral de VL, de la parte ventral y rostral de LIO, de PoM, y de la parte lateral de CL. El carácter predominantemente somestésico y motor de las terminaciones nerviosas que llegan a estas regiones indica que el área 5a participa en estos sistemas integrando información sensitivo-motora. La organización topográfica de las conexiones de estos núcleos traslada espacialmente al área 5a las representaciones somatotópicas que existen en ellos, conformando en este área una representación completa. En esta representación, a diferencia de la que existe en el área somatosensorial primaria, los campos receptivos son amplios y, además, participan la nocicepción y otras modalidades sensoriales como la vestibular.

b) El área 5b recibe conexiones de las partes ventral y dorsal de VL, de la parte caudal de LIO, de la parte rostral de LIC, y de la parte rostral de Pu. Las propiedades somestésicas, motoras y visuales de las terminaciones nerviosas que llegan a estas regiones indican que el área 5b participa en la integración de la información procedente de estos sistemas. Las conexiones que recibe, además, de LD y de LM-Sg, sugieren que en el área 5b se empieza a integrar información de sistemas sensoriales con información más compleja procedente del sistema límbico. La organización de estas conexiones es menos precisa que la del área 5a, pero traslada al área 5b una representación somatotópica de, al menos, la cabeza, cuello, y extremidades anteriores.

4* Algunos núcleos talámicos como VL y LIO contienen al menos dos poblaciones neuronales entremezcladas que se diferencian en que su proyección se dirige hacia distintas capas corticales del área 5. Además, existen diferencias en el patrón laminar de las terminaciones que cada núcleo talámico envía a este área. Esta heterogeneidad, sin duda, ejerce un papel importante en la elaboración intracortical de la información que afiere.


5* Las conexiones que el área 5 recibe de VA y de regiones paralaminares del tálamo incluyen a éste área en el sistema de activación cerebelo-tálamo-cortical general de la corteza.

6* El análisis de las proyecciones cortico-corticales del área 5 indica que:

a) Las conexiones que el área 5a recibe de las cortezas sensorial primaria y del área 4_g de la corteza motora confirman en ella la existencia de una representación somatotópica. Además, las conexiones que recibe de otras áreas corticales somestésicas enmarcan al área 5a en un cinturón de cortezas somestésicas asociativas que, a diferencia del área somatosensorial primaria, integran información polimodal y nociceptiva.

b) Las conexiones que el área 5b recibe de las cortezas somestésicas y del área 6 de la corteza motora son más escasas que las del área 5a, y conforman en él la existencia de una representación somatotópica menos precisa. Además, el área 5b recibe conexiones de áreas "perivisuales" que contienen representación del campo visual periférico, del área 7, y de la corteza cingular. Estas conexiones, de nuevo, indican que en el área 5b se llevan a cabo procesos de integración visuo-motora en los que interviene el sistema límbico.

7* La organización anatómica aquí descrita conforma un sustrato anatómico que puede fundamentar las funciones fisiológicas que se atribuyen al área 5. Efectivamente, sus conexiones aferentes le dotan para intervenir en un sistema que controla la posición del cuerpo en el espacio y la ejecución de movimientos visualmente dirigidos.

A handwritten signature in black ink, reading "Estrella Russell". The signature is written in a cursive style with a large, sweeping initial 'E' and a long, horizontal flourish extending to the right.

Madrid, 22 de Mayo de 1986.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Amassian, V. E. Studies on organization of somesthetic association areas, including a single unit analysis. *J. Neurophysiol.* 17: 39-56, 1954.
- 2.- Avendaño, C. y A. Llamas. Thalamic and non-thalamic direct subcortical projections to Association areas of the cat's cerebral cortex. En: *Cortical integration: basic, archicortical and cortical association levels of neuronal integration*. Ed. por F. Reinoso-Suarez y C. Ajmone Marsan. pp. 195-222. *IBRO monograph series*. II. Raven Press. NY. 1984
- 3.- Avendaño, C. y E. Rausell. Projections from the posterior nuclear complex of the thalamus to non-primary somesthetic areas of the cerebral cortex in the cat. *Soc. Neurosci. Abst.* 1986.
- 4.- Avendaño, C., E. Rausell y F. Reinoso-Suarez. Thalamic projections to areas 5a and 5b of the parietal cortex in the cat: a retrograde horseradish peroxidase study. *J. Neurosci.* 5: 1446-1470, 1985.
- 5.- Applebaum, A. E., R. B. Leonard, D.R. Kenshalo, R. F. Martin y W. D. Willis. Nuclei in which functionally identified spinothalamic tract neurons terminate. *J. Comp. Neurol.* 188: 575-585, 1979.
- 6.- Atweh, S. y M. Kuhar. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. II. The brain stem. *Brain Res.* 129: 1-12, 1977.
- 7.- Babb, R. S., R. S. Waters y H. Asanuma. Cortico-cortical connections to the motor cortex from the posterior parietal lobe (areas 5a, 5b and 7) in the cat demonstrated by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Exp. Brain Res.* 54: 476-484, 1984.
- 8.- Bentivoglio, M., G. Macchi, P. Rossini y E. Tempesta. Le proiezioni talamo-corticali del nucleo ventrale anteriore: studio mediante il trasporto assonale retrogrado di HRP nel gatto. *Arch. Ital. Anat. Embriol.* 83: 111-127, 1978.
- 9.- Bentivoglio, M., M. Molinari, D. Minciacchi y G. Machi. Organization of the cortical projections of the posterior complex and intralaminar nuclei of the thalamus as studied by means of retrograde tracers. En: *Somatosensory integration in the thalamus*. Ed. por G. Macchi, A. Rustioni y R. Spreafico. pp. 337-363, Elsevier Science Publish. Amsterdam, 1983.
- 10.- Bentivoglio, M., G. Macchi, P. Rossini, y E. Tempesta. Le proiezioni talamo-corticali del nucleo laterale dorsal esaminate mediante il trasporto assonale retrogrado di HRP nel gatto. *Arch. Ital. Psicol. Neurol. y Psichiat.* 3:309-319, 1978.
- 11.- Berkley, K.J. Response properties of cells in ventrobasal and posterior group nuclei of the cat. *J. Neurophysiol.* 36: 940-952, 1973.
- 12.- Berkley, K.J. Spatial relationships between the terminations of somatic sensory and motor pathways in the rostral brain stem of cats and monkeys. I. Ascending somatic sensory inputs to lateral diencephalon. *J. Comp. Neurol.* 193: 283-317, 1980.

- 13.- Berkley, K.J. Spatial relationships between the terminations of sensory-motor pathways in the rostral brain stem of cats and monkeys. II cerebellar projections compared with those of ascending somatic sensory pathways in the lateral diencephalon. *J. Comp. Neurol.* 220: 229-251. 1983.
- 14.- Berman, A. L. y E. G. Jones. The thalamus and basal telencephalon of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. The Univ. of Wisconsin Press, Madison, WI, 1982.
- 15.- Berson, D. M. y A. M. Graybiel. Subsystems within the visual association cortex as delineated by their thalamic and transcortical affiliations. *Prog. Brain. Res.* 58: 229-238, 1983.
- 16.- Blum, P. S. y S. Gilman. Vestibular, somatosensory and auditory input to the thalamus of the cat. *Exp. Neurol.* 65: 343-354. 1979.
- 17.- Boivie, J. The termination in the thalamus and the zona incerta of fibres from the dorsal column nuclei (DCN) in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *Exp. Brain Res.* 12: 459-490, 1971a.
- 18.- Boivie, J. The termination of the spinothalamic tract in the cat. An experimental study with silver impregnation methods. *Exp. Brain Res.* 12: 331-353, 1971b.
- 19.- Bowker, R. M. y J. D. Coulter. Intracortical connectivities of somatic sensory and motor areas. Multiple cortical pathways in monkeys. En: *Cortical sensory integration*. Ed. por C. N. Woolsey. pp: 205-242, Humana Press, Clifton, N. J., 1981.
- 20.- Brodman, K. Vergleichende lokalisationslehre der gross hirnrinde in ihren prinzipien dargestellt auf grund des zellenbaues. J. A. Barth, leipzig. 1909.
- 21.- Burbaud, P. Ch. Gross y B. Bioulac. Peripheral inputs and early unit activity in area 5 of the monkey during a trained forelimb movement. *Brain Res.* 337: 341-346, 1985.
- 22.- Burton, H. y E. M. Kopf. Ipsilateral cortical connections from the second and fourth somatic sensory areas in the cat. *J. Comp. Neurol.* 225: 527-553, 1984.
- 23.- Carey, R. G., D. Fitzpatrick y I. T. Diamond. Layer I striate cortex of Tupaia Glis and Galago Senegalensis projection from thalamus and claustrum revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 186: 393-438, 1979.
- 24.- Clemo, H. R. y B. E. Stein. Somatosensory cortex: a new somatotopic representation. *Brain Res.* 235: 162-168, 1982.
- 25.- Clemo, H. R. y B. E. Stein. Organization of the Fourth somatosensory area of cortex in the cat. *J. Neurophysiol.* 50: 910-925, 1983.
- 26.- Cowan, W. M., D. I. Gottlieb, A. E. Hendrickson, J. L. Price y T. A. Woolsey. The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system. *Brain Res.*, 37: 21-51, 1972.
- 27.- Craig, A. D. y H. Burton. Spinothalamic terminations in the ventroposterolateral nucleus in the cat. *Soc. Neurosci. Abst.*, 5: 705, 1979.

- 28.- Craig, A. D. y H. Burton. The distribution of topographical organization in the thalamus of anterogradely transported horseradish peroxidase after spinal injections in cat and racoon. *Exp. Brain Res.* 58: 227-254, 1985.
- 29.- Craig, A. D., R. Dunst, K. D. Kniffki y S. Sailer. A topographically inverted somatic representation dorsal to VB in the dorsal part of the posterior complex in the cat. *Neurosci. lett. suppl.* 14: 78 . 1983.
- 30.- Critchley, J. The parietal lobes. Hafner, New York. 1969.
- 31.- Curry, M. J. The exteroceptive properties of neurons in the somatic part of the posterior group. *Brain Res.* 44: 439-462, 1972.
- 32.- Darian-Smith, I. Cortical projections of thalamic neurons excited by mechanical stimulation of the face of the cat. *J. Physiol.* 171: 339-360, 1964.
- 33.- Darian-Smith, I., J. Isbister, H. Mok y T. Yokota. Somatic sensory cortical areas excited by tactile stimulation of the cat: a triple representation. *J. Physiol.* 182: 671-689, 1966.
- 34.- De Long, M. R. y A. P. Georgopoulos. Motor functions of the basal ganglia. En *Handbook of physiology. The nervous system II.* Ed por V. B. Brooks, pp 1017-1061. American Physiological society, Bethesda, 1981.
- 35.- Denny-Brown, D. y R. A. Chambers. The parietal lobes and behaviour. En: *The human brain and behaviour.* Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Mental disease, 36: 35-117, 1958.
- 36.- Deschenes, M. y C. Hammond. Physiological and morphological identification of ventrolateral fibers relaying cerebellar information to the cat motor cortex. *Neuroscience*, 5: 1137-1141, 1980.
- 37.- Diamond, I. T., E. G. Jones y T.P. S. Powell. The projection of the auditory cortex upon the diencephalon and brain stem in the cat. *Brain Res.* 15: 205-340, 1969.
- 38.- Fabre, M. y P. Buser. Effects of lesioning the Anterior suprasylvian cortex on visuomotor guidance performance in the cat. *Exp. Brain Res.* 41: 81-88, 1981.
- 39.- Fibiger, H. C. The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain. *Brain Res.Rev.* 4: 327-388, 1982.
- 40.- Frost, D. O. y V. S. Caviness. Radial organization of thalamic projections to the neocortex in the mouse. *J. Comp. Neurol.* 194: 369-393, 1980.
- 41.- Gallya's, F. Silver staining of myelin by means of physical development. *Neurol. Res.*, 1: 203-209, 1979.
- 42.- Gerfen, C. R. y P. E. Sawchenko. An anterograde neuroanatomical tracing method that shows the detailed morphology of neurons, their axons and terminals: immunohistochemical localization of an axonally transported plant lectin, *Phaseolus vulgaris*- leucoagglutinin. *Brain Res.*, 290: 219-238, 1984.
- 43.- Giesler, G. J., H. R. Spiel y W. D. Willis. Organization of spinothalamic tract axons within the rat spinal cord. *J. Comp. Neurol.* 195: 243-252, 1981.

- 44.- Gonatas, N. K., C. Harper, T. Mizutani y J. O. Gonatas. Superior sensitivity of conjugates of horseradish peroxidase with wheat germ agglutinin for studies of retrograde axonal transport. *J. Histochem. Cytochem.*, 27: 728-734, 1979.
- 45.- Graham, J. An autoradiographic study of the efferent connections of the superior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 173: 629-654, 1977.
- 46.- Graybiel, A. M. Some thalamocortical connections of the pulvinar-posterior system of the thalamus in the cat. *Brain. Res.* 22: 131-136, 1970.
- 47.- Graybiel, A. M. Some ascending connections of the pulvinar and nucleus lateralis posterior of the thalamus in the cat. *Brain Res.* 44: 99-125, 1972a.
- 48.- Graybiel, A. M. Some fiber pathways related to the posterior thalamic region in the cat. *Brain, Behav. Evol.* 6:363-393, 1972c.
- 49.- Graybiel, A. M. Direct and indirect preoculomotor pathways of the brain stem: an autoradiographic study of the pontine reticular formation in the cat. *J. Comp. Neurol.* 175:37-78, 1977.
- 50.- Graybiel, A. M. y D. M. Berson., Histochemical identification and afferent connections of subdivisions in the lateralis posterior pulvinar complex and related thalamic nuclei. *Neurosci.* 5: 1175-1238, 1980.
- 50bis.- Greenfield, S. Acetylcholinesterase may have novel functions in the brain. *Trends Neurosci.*, 7: 364-368, 1984.
- 51.- Guilbaud, G., D. Caille, J. M. Besson y G. Benelli. Single units activities in ventral posterior and posterior group thalamic nuclei during nociceptive and non-nociceptive stimulations in the cat. *Arch. Ital. Biol.* 115: 38-56, 1977.
- 52.- Gurewitsch, M. y A. Chatschaturian. Zur cytoarkitektonik der großhirnrinde der felineen. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* 87: 100-138, 1928.
- 53.- Hassler, R. y K. Muhs-Clement. Architektonischer Aufbau des sensomotorischen und parietalen cortex der Katze. *J. Hirnforsch.*, 6: 377-420, 1964.
- 54.- Heath, C. J. y E. G. Jones. Connections of area 19 and the lateral suprasylvian area of the visual cortex in the cat. *Brain Res.* 19: 202-205, 1970.
- 55.- Heath, C. J. y E. G. Jones. The anatomical organization of the suprasylvian gyrus in the cat. *Ergebn. Anat.* 45: 1-64, 1971.
- 56.- Heath, C. J. y E. G. Jones. An experimental study of ascending connections from the posterior group of thalamic nuclei in the cat. *J. Comp. Neurol.* 141: 397-426. 1971a.
- 57.- Heath, C. J. y E. G. Jones. Anatomical organization of the suprasylvian gyrus in the cat. *Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch.* 45: 1-64, 1971b.
- 58.- Hendry, S. H. C. y E. G. Jones. Thalamic relay nuclei for cerebellar and certain related fiber systems in the cat. *J. Comp. Neurol.* 185: 679-713, 1979.
- 59.- Herkenham, M. Laminar organization of thalamic projections to the rat neocortex. *Science*, 207: 532-535. 1980.

- 60.- Hsu, S. M., L. Raine y H. Fanger. The use of antiavidin antibody and avidin-biotin-peroxidase complex in immunoperoxidase techniques. *Am. J. Clin. Pathol.* 75: 816-821, 1981.
- 61.- Hyvarinen, J. The parietal cortex of monkey and man. En: *Studies on brain function*. Ed. por H. B. Barlow, H. Bullock, E. Florey, O. J. Grusser, A. Peters. Springer-Verlag, Berlin, NY, 1982.
- 62.- Isorna, S. Conexiones aferentes cortico-corticales de la corteza parietal posterior. Un estudio en el gato mediante el transporte axonal retrógrado de HRP. Tesina de Licenciatura. Univ. Autónoma de Madrid. 1983.
- 63.- Itoh, K. y N. Mizuno. Topographical arrangement of thalamocortical neurons in the centrolateral nucleus of the cat, with special reference to a spino-thalamo-motor cortical path through the CL. *Exp. Brain Res.* 30: 471-480, 1977.
- 64.- Jones, E. G. Interrelationships of parieto-temporal and frontal cortex in the rhesus monkey. *Brain Res.* 13: 412-415, 1969.
- 65.- Jones, E. G. The thalamus. Ed. por E. G. Jones. Plenum press. N. Y. 1983.
- 66.- Jones, E. G. y H. Burton. Cytoarchitecture and somatic sensory connectivity of thalamic nuclei other than the ventrobasal complex in the cat. *J. Comp. Neurol.* 154: 395-432, 1974.
- 67.- Jones, E. G. y H. Burton. Areal differences in the laminar distribution of thalamic afferents in cortical fields of the insular, parietal and temporal regions of primates. *J. Comp. Neurol.* 168: 197-248, 1976.
- 68.- Jones, E. G., J. D. Coulter y S. H. C. Hendry. Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.* 181: 291-348, 1978.
- 69.- Jones, E. G. y R. Y. Leavitt. Demonstration of thalamocortical connectivity in the cat somatosensory system by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.* 63: 414-418, 1973.
- 70.- Jones, E. G. y R. Y. Leavitt. Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *J. Comp. Neurol.* 154: 349-378, 1974.
- 71.- Jones, E. G. y T. P. S. Powell. The projection of the somatic sensory cortex upon the thalamus in the cat. *Brain Res.* 10: 369-391, 1968.
- 72.- Jones, E. G. y T. P. S. Powell. The ipsilateral cortical connections of the somatic sensory areas in the cat. *Brain Res.* 9: 71-94, 1968a.
- 73.- Jones, E. G. y T. P. S. Powell. Connections of the somatic sensory cortex of the Rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connections. *Brain.* 92: 477-502, 1969.
- 74.- Jones, E. G. y T. P. S. Powell. The cortical projection of the ventroposterior nucleus of the thalamus in the cat. *Brain Res.* 13: 298-318, 1969.
- 75.- Jones, E. G. y T. P. S. Powell. An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain.* 93: 793-820, 1970.

- 76.- Kawamura, K. Cortico-cortical fiber connections of the cat cerebrum: II The parietal region. *Brain Res.* 51: 23-40, 1973a.
- 77.- Kawamura, K. Cortico-cortical fiber connections of the cat cerebrum: III. The occipital region. *Brain Res.* 51: 41-60, 1973b.
- 78.- Kawamura, K. y K. Otani. Cortico-cortical fiber connections in the cat cerebrum: the frontal region. *J. Comp. Neurol.* 130: 423-448, 1970.
- 79.- Kiernan, J. A. y M. Berry. Neuroanatomical methods. En: *Methods in Brain Research*. Editado por P. B. Bradley. pp: 1-77. London, New York, Sydney and Toronto: Wiley, 1975.
- 80.- Kievit, J. y H. G. J. M Kuypers. Subcortical afferents to the frontal lobe in the Rhesus monkey studied by means of retrograde horseradish peroxidase transport. *Brain Res.* 85: 261-266, 1975.
- 81.- Kniffki, K. D. y A. D. Craig. The distribution of nociceptive neurons in the cat's lateral thalamus: the dorsal and ventral periphery of VP1. En: *Development, organization and processing in somatosensory pathways*. pp: 375-382, 1985.
- 82.- Kristensson, K. Transport of fluorescent protein tracer in peripheral nerves. *Acta Neuropath. (Berl.)* 16: 293-300, 1970.
- 83.- Kristensson, K. y Y. Olson. Retrograde axonal transport of proteins. *Brain Res.* 29: 363-365, 1971.
- 84.- Kristt, D. A., R. A. Mc Gowan Jr., N. Martin-Mc Kinnon y D. Salomon. Basal forebrain innervation of rodent neocortex: studies using acetylcholinesterase histochemistry, golgi and lesions strategies. *Brain Res.* 377: 19-39, 1985.
- 85.- La Vail, J. H. y M. M. La Vail. Retrograde axonal transport in the central nervous system. *Science* 176: 1416-1417, 1972.
- 86.- Lamotte, R. H. y C. Acuña. Defects in accuracy of reaching after removal of posterior parietal cortex in monkeys. *Brain Res.* 139: 309-326, 1978.
- 87.- Lamour, Y., P. Dutar y A. Jobert. Cortical projections of the nucleus of the Banda Diagonal of Broca and of the substantia innominata in the rat: An anatomical study using the anterograde transport of a conjugate of wheat germ agglutinin and horseradish peroxidase. *Neurosci.* 12: 395-408, 1984.
- 88.- Landgren, S. y H. Silvenius. Projections of the eye and the neck region on the anterior suprasylvian cerebral cortex of the cat. *Acta physiol. scand.* 74: 340-347, 1968.
- 89.- Landgren, S. y H. Silvenius. Projection to the cerebral cortex of group I muscle afferents from the cat's hindlimb. *J. Physiol. Lond.* 200: 353-372, 1969.
- 90.- Landry, P. y M. Deschenes. Intracortical arborizations and receptive fields of identified ventrobasal afferents to the primary somatic sensory cortex in the cat. *J. Comp. Neurol.* 199: 345-372, 1981.
- 91.- Le Vay, S. y C. D. Gilbert. Laminar patterns of geniculocortical projection in the cat. *Brain Res.* 113: 1-19, 1976.

- 92.- Lorente de N6, R. Cerebral cortex: Architecture, intracortical connections and motor projections. En: Physiology of the nervous system, 2nd ed. Ed. por J. F. Fulton. pp:288-313, Oxford Univ. Press, London, 1938.
- 93.- Macchi, G. y E. Rinvik. Thalamo-telencephalic circuits: a neuroanatomical surveys. En: Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. II. Ed. por O. Creutzfeldt. pp: 96-113, Elsevier, Amsterdam, 1977.
- 94.- Macchi, G., M. Bentivoglio, C. D'Atena, P. Rossini y E. Tempesta. The cortical projections of the intralaminar nuclei restudied by means of the HRP retrograde axonal transport. *Neurosci. lett.* 4: 121-126, 1977.
- 95.- Macchi, G., M. Bentivoglio, M. Molinari y D. Miniciacchi. The thalamo-caudate versus thalamo-cortical projections as studied in cat with fluorescent retrograde tracing. *J. Comp. Neurol.* 1983b.
- 96.- McKenna, T. M., B. L. Whitsel, D. A. Dreyer y C. B. Metz. Organization of cat anterior parietal cortex: Relations among cytoarchitecture, single neuron functional properties and interhemispheric connectivity. *J. Neurophysiol.* 45: 667-697, 1981.
- 97.- Malcolm, J. L. y I. Darian-Smith. Convergence within the pathways to cat's somatic sensory cortex activated by mechanical stimulation of the skin. *J. Physiol.* 144: 257-270, 1957.
- 98.- Marshall, W. H. Presence of multiple cortical foci in the primary sensory projections systems in the cat. *Fed. Proc.* 8: 107. 1949.
- 99.- Marshall, W. H., C. N. Woolsey y P. Bard. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. *J. Neurophysiol.* 4: 25-43, 1941.
- 100.- Mehler, W. R. Some observations on secondary ascending afferent systems in the central nervous system. En: Pain. Ed. por R. S. Knighton y P. R. Dunke. Little Brown, Boston, pp. 11-32 1966b.
- 101.- Mergner, T. L., L. Deecke y H. J. Wagner. Vestibulo thalamic projection to the anterior suprasylvian cortex of the cat. *Exp. Brain Res.* 44: 455-458, 1981.
- 102.- Mesulam, M. M. Tetramethyl bencidine for horseradish peroxidase neurohistochemistry: a non carcinogenic blue reaction product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents. *J. Histochem. Cytochem.* 26: 106-117, 1978.
- 103.- Mesulam, M. M. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann. Neurol.* 10: 309-325, 1981.
- 104.- Mesulam, M. M., G. A. Bishop, K. A. Carson y J. S. King. Tracing neural connections with horseradish peroxidase. En: Methods in neurosciences. Editada por M. M. Mesulam. IBRO Handbook Series, 1982.
- 105.- Mesulam, M. M., A. D. Rosen y E. J. Mufson. Regional variations in cortical cholinergic innervation. Chemoarchitectonics and Acetylcholinesterase containing fibers in the macaque brain. *Brain Res.* 311: 245-256, 1984.
- 106.- Mesulam, M. M. y D. L. Rosene. Sensitivity in horseradish peroxidase neurohistochemistry: A comparative and quantitative study of nine methods. *J. Histochem. Cytochem.* 27: 763-773, 1979.

- 107.- Mizuno, N., K. Mochikuzi, C. Akimoto, R. Matsushima y K. Sasaki. Projections from the parietal cortex to the brain stem nuclei of the cat with special reference to the parietal cerebro-cerebellar system. *Exp. Neurol.* 48: 79-87, 1973.
- 108.- Mizuno, N., A. Konishi, M. Sato, S. Kawaguchi, T. Yamamoto, S. Kawamura y M. Yamawaki. Thalamic afferents to the rostral portions of the middle suprasylvian gyrus in the cat. *Exp. Neurol.* 48: 79-87, 1975.
- 109.- Moore, R. Y. y J. M. Goldberg. Ascending projections of the inferior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 121: 109-135, 1963.
- 110.- Morán, M. A., C. Avendaño y F. Reinoso-Suárez. Thalamic afferents to the motor cortex in the cat. *Neurosci. Lett.* 33: 229-233, 1982.
- 111.- Mori, A., N. Matsuura, K. Kagaya, T. Seki, H. Hiraba y R. Sumino. Organization of the fifth somatic sensory cortex (SIV) in the cat. *Soc. Neurosci. Abst.* 288: 165, 1985.
- 112.- Mountcastle, V. B., J. C. Lynch, A. Georgopoulos, H. Sakata y S. Acuña. Posterior parietal association cortex of the monkey: Command functions for operations within extrapersonal space. *J. Neurophysiol.* 38: 871-908, 1975.
- 113.- Murray, E. A. y J. D. Coulter. Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 195: 339-365, 1981.
- 114.- Nauta, W. J. H. y H. J. G. M. Kuypers. Some ascending pathways in the brainstem reticular formation. En: *Reticular formation in the brain*. pp: 3-30. Ed. por: H. H. Jasper, L. D. Prector, R. S. Knighton, W. C. Noshay, R. T. Costello. Little Brown and Co., Boston, 1958.
- 115.- Nieouillon, A. y L. Rispal-padel. Somatotopic localization in cat motor cortex. *Brain Res.* 105: 405-422, 1976.
- 116.- Niimi, K. y E. Kuwahara. The dorsal thalamus of the cat in comparison with man and monkey. *J. Hirnforsch.* 14: 303-325, 1973.
- 117.- Niimi, K., H. Matsuoka y H. Matsumoto. Thalamic afferents to the anterior part of the lateral gyrus in the cat studied by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Proc. Jpn. Acad.* 55:357-361, 1979.
- 118.- Niimi, K., H. Matsuoka, Y. Yamazaki y T. Takayama. Thalamic afferents to the anterior and middle suprasylvian gyri in the cat traced with horseradish peroxidase. *J. Hirnf.* 24: 173-187, 1983.
- 119.- Odkvist, L. M., S. R. S. Liedgren, B. Laraby y J. Jerlvall. Vestibular and somatosensory inflow to the vestibular projection area in the post-cruciate dimple region of the cat cerebral cortex. *Exp. Brain Res.* 22: 185-196, 1975.
- 120.- Oka, H., J. Ito y M. Kawamura. Identification of thalamocortical neurons responsible for cortical recruiting and spindling activities in cats. *Neurosci. Lett.* 33: 13-18, 1982.
- 121.- Olszewski, J. The thalamus of the macacca mulatta. An atlas for using with the stereotaxic instrument. Karger. Basel. 1952.
- 122.- Oscarsson, O. y I. Rosen. Projection to the cerebral cortex of large muscle spindle afferents in forelimb nerves of the cat. *J. Physiol. Lond.* 169: 924-945, 1963.

- 123.- Pandya, D. N. y H. G. J. M. Kuypers. Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res.* 13: 13-36. 1969.
- 124.- Penny, G. R., K. Itoh y I. T. Diamond. Cells of different sizes in the ventral nuclei project to different layers of the somatic cortex in the cat. *Brain Res.* 242: 55-65, 1982.
- 125.- Perez-Bas, M. Conexiones talámicas y corticales aferentes de la corteza cingular. Un estudio en el gato adulto con el método del transporte axonal retrógrado de la peroxidasa. Tesis Doctoral. Univ. Autónoma de Madrid. 1985.
- 126.- Poggio, G. F. y V. B. Mountcastle. A study of the functional contributions of the lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensibility: Central nervous mechanisms of pain. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 106: 266-316, 1960.
- 127.- Pons, T. P., P. E. Garraghty, C. G. Cusick y J. H. Kaas. A sequential representation of the occiput, arm forearm and hand across the rostrocaudal dimension of areas 1, 2 and 5 in macaque monkeys. *Brain Res.* 335: 350-353. 1985.
- 128.- Price, D. L., P. J. Whitehouse, R. G. Strubble, A. W. Clark, J. T. Coyle, M. R. DeLong y J. C. Hedreen. Basal forebrain cholinergic systems in Alzheimer's disease and related dementias. *Neurosci. Comm.* 1: 84-92, 1982.
- 129.- Ramirez-Camacho, R., C. Avendaño y F. Reinoso-Suárez. Thalamic projections to the anterior suprasylvian and posterior sigmoid cortex: An HRP study of the vestibular areas of the cerebral cortex in the cat. *Brain Res. Bull.* 12: 245-252, 1984.
- 130.- Rausell, E. y C. Avendaño. Thalamocortical neurons projecting to superficial and to deep layers of parietal and prefrontal and frontal regions in the cat. *Brain Res.* 347: 159-165, 1985.
- 131.- Reinoso-Suarez, F. Die Auswirkungen der Ausschaltung eines Nucleus ruber auf die Hirnrinde. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*, Bd. 172: 201-219, 1954.
- 132.- Reinoso-Suarez, F. Effects on the EEG of lesions in the tractus braquium conjunctivum (TBC). 6th Int. Cong. Electrop. Clin. Neurophysiol. Viena, 1965.
- 133.- Reinoso-Suárez, F. Topographischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische utersuchungen. E. Merck., Darmstadt. 1969.
- 134.- Reinoso-Suarez, F. y M. A. Moran. Thalamocortical projections of the motor cortex in the cat. En preparación. 1986.
- 135.- Reinoso-Suárez, F. y J. M. Roda. Topographical organization of the cortical afferent connections to the cortex of the anterior ectosylvian sulcus in the cat. *Exp. Brain Res.* 59: 313-324, 1985.
- 136.- Rinvik, E. A re-evaluation of the cytoarchitecture of the ventral nuclear complex of the cat's thalamus on the basis of cortico-thalamic connections. *Brain. Res.* 8: 237-254. 1968a.
- 137.- Rioch, D. McK. Studies on the diencephalon of carnivora. I. The nuclear configuration of the thalamus, ephalamus and hypothalamus of the dog and cat. *J. Comp. Neurol.* 49: 1-119. 1929.

- 138.- Robertson, R. T. Thalamic projections to parietal cortex. *Brain, Behav. Evol.* 14: 161-184, 1977.
- 139.- Robertson, R. T. Thalamic projections to areas 5 and 7 in the cat. *Soc. Neurosci. Abst.* 4: 79, 1978.
- 140.- Robertson, R. T. y S. S. Kaitz. Cortical connections of the lateral dorsal nucleus of the cat. *Anat. Record* 187: 695, 1977.
- 141.- Robertson, R. T. y E. Rinvik. The corticothalamic projections from parietal regions of the cerebral cortex: experimental degeneration studies in the cat. *Brain Res.* 51: 61-79, 1973.
- 142.- Roda, J. M. y F. Reinoso-Suárez. Topographical organization of the thalamic projections to the cortex of the anterior ectosylvian sulcus in the cat. *Exp. Brain Res.* 49: 131-139, 1983.
- 143.- Rodrigo-Angulo, M. L. y F. Reinoso-Suárez. Cerebellar projections to the lateral posterior pulvinar thalamic complex in the cat. *Brain Res.* 322: 172-176, 1984.
- 144.- Rodriguez-Sanz, J. Proyecciones talámicas al área 7 de la corteza parietal. Un estudio en el gato con el método del transporte axonal retrógrado de la HRP. Tesina de Licenciatura. Univ. Autónoma de Madrid. 1983.
- 145.- Rose, J. E. The thalamus of the sheep: cellular and fibrous structure and comparison with pig, rabbit and cat. *J. Comp. Neurol.* 77: 469-523, 1942b.
- 146.- Rose, J. E. y V. B. Mountcastle. The thalamic tactile region in rabbit and cat. *J. Comp. Neurol.* 97: 441-489, 1952.
- 147.- Rose, J. E. y C. N. Woolsey. Cortical connections and functional organization of the thalamic auditory system of the cat. En: *Biological and biochemical basis of behaviour*. Ed. por H. F. Harlow y C. N. Woolsey. pp.127-150. Univ of Wisconsin Press, Madison. 1958.
- 148.- Rosen, I. y H. Asanuma. Peripheral afferent inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input-output relations. *Exp. Brain Res.* 14: 257-273, 1972.
- 149.- Ross-Fleming, J.F. y E. C. Crossby. The parietal lobe as an additional motor area. *J. Comp. Neurol.* 103: 485-512, 1954.
- 150.- Sakai, S. T., G. B. Stanton y D. Tanaka Jr. The ventral lateral thalamic nucleus in the dog: Cytoarchitecture, acetylcholinesterase histochemistry and cerebellar afferents. *Brain Res.* 271: 1-9, 1983.
- 151.- Sanides, F. y J. Hoffmann. Cyto and myeloarchitecture of the visual cortex of the cat and of the surrounding integration cortices. *J. Hirnforsch.* 11: 79-104, 1969.
- 152.- Sasaki, K., Y. Matsuda, S. Kawaguchi y N. Mizuno. On the cerebello-thalamo-cerebral pathway for the parietal cortex. *Exp. Brain Res.* 16: 89-103, 1972.
- 153.- Sasaki, K., Y. Matsuda, O. Oka y N. Mizuno. Thalamocortical projections for recruiting responses and spindling-like responses in the parietal cortex. *Exp. Brain Res.* 22: 87-96, 1974.

- 154.- Schlag, J. y M. Schlag-Rey. Induction of oculomotor responses from thalamic internal medullary lamina in the cat. *Exp. Neurol.* 33: 498-508, 1971.
- 155.- Schlag, J. y M. Schlag-Rey. Visuomotor function in the central thalamus of monkey. II. Unit activity related to visual events, targeting and fixation. *J. Neurophysiol.* 51: 1175-1195, 1984.
- 156.- Seligman, A. M., M. J. Karnovsky, H. L. Wasserkrug y J. S. Hanker. Nondroplet ultrastructural demonstration of cytochrome oxidase activity with a polymerizing osmiophilic reagent, diaminobenzidine (DAB). *J. Cell. Biol.*, 38: 1-14, 1968.
- 157.- Spreafico, R., N. L. Hayes y A. Rustioni. Thalamic projections to the primary and secondary somatosensory cortices in cat: single and double retrograde tracer studies. *J. Comp. Neurol.* 203: 67-90, 1981.
- 158.- Squatrito, S., C. Galletti, C. Battaglini y E. Riva Sanseverino. Bilateral cortical projections from cat visual areas 17 and 18. *Arch. Ital. Biol.* 119: 1-20, 1981a.
- 159.- Squatrito, S., C. Galletti, C. Battaglini y E. Riva Sanseverino. An autoradiographic study of bilateral cortical projections from cat area 19 and lateral suprasylvian visual area. *Arch. Ital. Biol.* 119: 21-42, 1981b.
- 160.- Steriade, M., A. Kitsikis y G. Oakson. Thalamic inputs and subcortical targets of cortical neurons in areas 5 and 7 of the cat. *Exp. Neurol.* 60: 420-442, 1978.
- 161.- Steriade, M. A., G. Oakson y A. Kitsikis. Firing rates and patterns of output and non-output cells in cortical area 5 and 7 of cat during the sleep-waking cycle. *Exp. Neurol.* 60: 443-468, 1978.
- 162.- Strick, P. L. Light microscopic analysis of the cortical projection of the thalamic ventrolateral nucleus in the cat. *Brain Res.* 55: 1-24, 1973.
- 163.- Steward, O. y S. A. Scoville. Retrograde labeling of central nervous pathways with tritiated or Evans Blue-labeled bovine serum albumin. *Neurosci. Lett.*, 3: 191-196, 1976.
- 164.- Sugimoto, T., N. Mizuno y K. Ito. An autoradiographic study on the terminal distribution of cerebellothalamic fibers in the cat. *Brain Res.* 215: 29-47, 1981.
- 165.- Tanji, D. G., S. P. Wise, R. W. Dykes y E. G. Jones. Cytoarchitecture and thalamic connectivity of third somatosensory area of cat cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 41: 268-284, 1978.
- 166.- Tusa, R. J., L. A. Palmer y A. C. Rosenquist. Multiple cortical visual areas. visual field topography in the cat. En: *Cortical sensory organization*. Ed. por: C. N. Woolsey. pp: 1-31, Univ. Wisconsin, Madison, Wisconsin, 1981.
- 167.- Updyke, B. V. Projections from visual areas of the middle suprasylvian sulcus onto the lateral posterior complex and adjacent nuclei in the cat. *J. Comp. Neurol.* 173: 81-122, 1981.
- 168.- Updyke, B. V. A reevaluation of the functional organization and cytoarchitecture of the feline lateral posterior complex with observations on adjoining cell groups. *J. Comp. Neurol.* 219: 143-181, 1983.

- 169.- Vedovato, M. Identification of afferent connections to cortical area 6aß of the cat by means of retrograde horseradish peroxidase transport. *Neurosci. Lett.* 9: 303-310, 1978.
- 170.- Vogt, B. A. y D. N. Pandya. Cortico-cortical connections of somatic sensory cortex (areas 3, 1, y 2) in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 177: 179-192, 1977.
- 171.- Vogt, C. y O. Vogt. Allgemeinere ergebnisse unserer hirnforschung. *J. Psychol. Neurol. Leipzig.* 25: 279-462. 1919.
- 172.- White, J. C. y W. H. Sweet. Pain, its mechanisms and neurosurgical control. Ed. por: A. Thomas. Springfield, Ill. 1955.
- 173.- Winkler, C. y A. Potter. An anatomical guide to experimental researches on the cat's brain. W. Versluys, Amsterdam, 1914.
- 174.- Wong-Riley, M. T. T. Changes in the visual system of monocularly saturated or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry. *Brain Res.*, 171: 11-28, 1979.
- 175.- Woolsey, C. N., W. H. Marshall y P. Bard. Representation of cutaneous tactile sensibility in the cerebral cortex of the monkey as indicated by evoked potentials. *Johns Hopkins Hosp. Bull.* 70: 399-441, 1942.
- 176.- Woolsey, C. N., T. C. Erikson y W. E. Gilson. Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation. *J. Neurosurg.* 51: 476-506, 1979.
- 177.- Yamaguchi, K., L. C. Massopust, P. A. Young y S. Horenstein. Association projections from the secondary somatosensory cortex in the cat. *Acta Anat.* 112: 297-309, 1982.